

T-422



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 533 058 A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: **92115500.8**

Int. Cl. 5: **C07D 235/08, A61K 31/415,
C07D 409/06, C07D 471/04,
C07D 487/04, C07D 519/00**

Anmeldetag: **10.09.92**

Priorität: **14.09.91 DE 4130659
20.09.91 DE 4131325**

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
24.03.93 Patentblatt 93/12

Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT
SE**

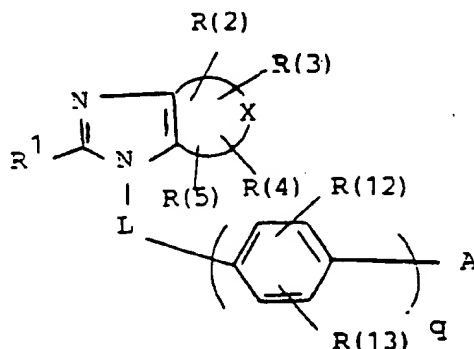
Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 80 03 20
W-6230 Frankfurt am Main 80(DE)**

Erfinder: **Heitsch, Holger, Dr.**

**Martin-Wohmann-Strasse 27
W-6238 Hofheim (Ts.)(DE)
Erfinder: Wagner, Adalbert, Dr.
Im Höhlchen 40
W-6234 Hattersheim/M.(DE)
Erfinder: Kleemann, Heinz-Werner, Dr.
An der hohlen Eiche 3
W-6380 Bad Homburg(DE)
Erfinder: Gerhards, Hermann, Dr.
Wacholderweg 4
W-6238 Hofheim (Ts.)(DE)
Erfinder: Schölkens, Bernward, Prof. Dr.
Hölderlinstrasse 62
W-6233 Kelkheim(DE)**

Imidazo-annelierte Iso- und Heterocyclen, Antagonisten als Angiotensin II.

Verbindung der Formel (I),



in welcher die Symbole folgende Bedeutung haben:

- | | |
|--|---|
| X | steht für einen monocyclischen Rest mit 3, 4 oder 5 Ringatomen, |
| R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ , R ⁵ , R ¹² und R ¹³ | z.B. ein Alkylrest |
| q | Null oder 1 |
| L | z.B. eine Methylengruppe |
| A | der Rest z.B. eines Heterocyclus |

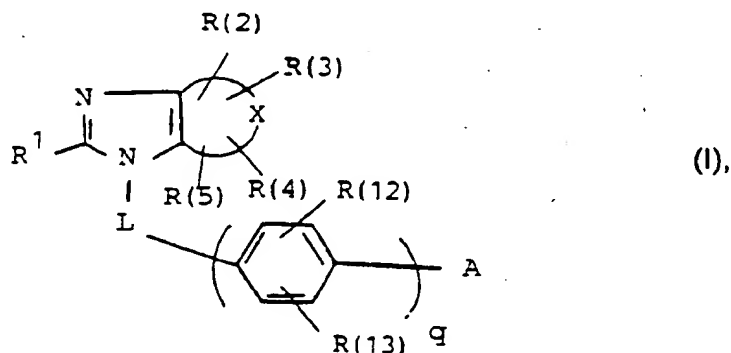
sind als Antagonisten von Angiotensin II-Rezeptoren hochwirksam.
Sie können als Pharmaka oder Diagnostika Einsatz finden.

EP 0 533 058 A1

Aus EP-A 399 731, EP-A 399 732, EP-A 400 835 und EP-A 434 038 sind imidazoanellierte, aromatische Verbindungen als Antagonisten von Angiotensin-II-Rezeptoren bekannt. Jedoch beschreibt keine dieser Literaturstellen Verbindungen, die gleichzeitig einen cyclisch substituierten Phenylring als Substituenten am Stickstoff des Imidazolringes und einen an den Imidazolring anellierten Heterocyclen aufweisen; ebenso wenig sind Verbindungen bekannt oder nahegelegt, die einen am Imidazol anellierten Homo-Aromaten tragen und gleichzeitig eine Biphenylgruppe am Stickstoffatom des Imidazols; desgleichen sind keine Verbindungen bekannt, die an der Biphenylgruppe einen Sulfonylharnstoff- oder Sulfonylurethanrest tragen.

Es wurden nun Imidazol-Derivate gefunden, die überraschenderweise hochwirksame Antagonisten von Angiotensin-II-Rezeptoren sowohl in vitro als auch in vivo sind.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher die Symbole folgende Bedeutung haben:

X

steht für einen monocyclischen Rest mit 3, 4 oder 5 Ringatomen oder einen bicyclischen Rest mit 8 - 10 Ringatomen, der ganz oder teilweise hydriert sein kann und in dem eine oder mehrere CH- bzw. CH₂-Gruppen durch N, NH oder O ersetzt sein können;

R(1)

1. (C₁-C₁₀)-Alkyl,
2. (C₃-C₁₀)-Alkenyl,
3. (C₃-C₁₀)-Alkynyl,
4. OR(6)
5. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
6. (C₄-C₁₀)-Cycloalkylalkyl,
7. (C₅-C₁₀)-Cycloalkylalkenyl,
8. (C₅-C₁₀)-Cycloalkylalkynyl,
9. (CH₂)_m-B-(CH₂)_n-R(7)
10. Benzyl,

11. einem wie unter 1., 2., 3. oder 9. definierten Rest, der monosubstituiert ist mit CO₂R(6)

12. einem wie unter 1., 2., 3. oder 9. definierten Rest, worin 1 bis alle H-Atome durch Fluor substituiert sind, oder

13. den unter 10. definierten Rest, der am Phenyl mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₄)-Alkoxy und Nitro substituiert ist;

R(2), R(3), R(4) und R(5)

gleich oder verschieden sind und

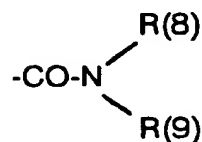
1. Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Sulfo, Formyl, Benzoyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Acyloxy, Mercapto, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl

2. einen linearen oder verzweigten, gegebenenfalls substituierten, bis zu 6 C-Atome enthaltenden Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy- oder Allylthio-Rest,

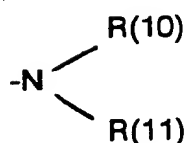
3. einen Aryl-, Arylalkyl oder Arylalkenyl-Rest, in denen der Alkyl- und Alkenyl-Substituent unverzweigt oder verzweigt bis zu 6 C-Atome aufweist und der Aryl-Substituent steht für einen monocy-

clischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen oder für kondensierte Ringe mit 8 bis 14 Ringatomen, in denen ein oder mehrere Heteroatome wie O, N oder S enthalten sind und die gegebenenfalls substituiert sind,

4. einen Rest



oder



bedeuten;

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₈)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. Phenyl,
5. Benzyl oder
6. den unter 2. definierten Rest, worin 1 bis alle H-Atome durch Fluor substituiert sind;

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. (C₂-C₄)-Alkenyl oder
5. (C₂-C₄)-Alkynyl;

R(8) und R(9) oder R(10) und R(11)

entweder gleich oder verschieden für

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkenyl, unsubstituiert oder substituiert durch Halogen, Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy,
3. Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylaryl, worin der Arylrest monocyclisch mit 5 oder 6 Ringatomen oder bicyclisch mit 8-10 Ringatomen ist, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome wie O, N und S enthält und mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Halogen, Hydroxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyloxy und CO₂R(6) substituiert ist;

oder

R(8) und R(9) oder R(10) und R(11) zusammen mit dem sie tragenden N-Atom einen 4- bis 8-gliedrigen Ring bilden, der gesättigt oder ungesättigt ist, ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und unsubstituiert oder durch Halogen, Hydroxy-, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkyloxy und CO₂R(6) substituiert ist,

oder

R(10) und R(11) entweder gleich oder verschieden stehen für einen Acylrest aus bis zu 6 C-Atomen oder einen (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₆-C₁₂)-Arylrest, die gegebenenfalls durch Halogen oder (C₁-C₆)-Alkylreste substituiert sind;

L

R(12) und R(13)

(C₁-C₃)-Alkandiyl bedeutet;

gleich oder verschieden sind und

1. Wasserstoff,

2. Halogen,
3. Nitro,
4. (C₁-C₄)-Alkyl oder
5. (C₁-C₂)-Alkoxy

5

q
A

Null oder 1 ist;
steht für entweder

10

1. den Rest eines Heterocyclus mit 5-10 Ringatomen, der mono- oder bicyclisch sein kann, und wovon bis zu 9 Ringatome C-Atome sind, der unsubstituiert oder mit bis zu 6, vorzugsweise bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Resten R(14) und R(15) substituiert ist, oder

15

2. einen Biphenylrest, der unsubstituiert oder mit bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten R(14) und R(15) substituiert ist, wobei A aber zwingend mit mindestens einem unter R(15) 18., 19., 28., 40. oder 42. definierten Rest substituiert und q = Null ist,

R(14)

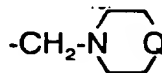
20

1. Halogen,
2. Oxo,
3. Nitroso,
4. Nitro,
5. Amino,
6. Cyano,
7. Hydroxy,
8. (C₁-C₆)-Alkyl,
9. (C₁-C₄)-Alkanoyl,
10. (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
11. CO₂R(6),
12. Methansulfonylamino,
13. Trifluormethansulfonylamino,
14. -CO-NH-OR(16)
15. -SO₂-NR(17)R(18),
16. -CN₂-OR(18),
17. (C₁-C₄)-Heteroaryl-(CH₂)_q-, vorzugsweise 1-Tetrazolyl,
18. (C₇-C₁₃)-Aroyl,
- 19.

25

30

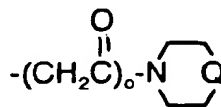
35



40

20.

45



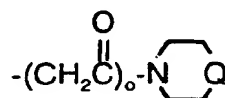
50

R(15)

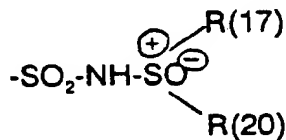
- oder
21. (C₆-C₁₂)-Aryl
- bedeutet;
1. Wasserstoff,
 2. (C₁-C₆)-Alkyl,
 3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
 4. (C₆-C₁₂)-Aryl
 5. (C₇-C₁₃)-Aroyl,
 6. (C₁-C₄)-Alkoxy,
 7. (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
 8. (C₁-C₉)-Heteroaryl,

55

9. CO₂R(6),
10. Halogen,
11. Cyano,
12. Nitro,
13. NR(17)R(18),
14. Hydroxy,
15. -CO-NH-CHR(19)-CO₂R(6),
16. Sulfo,
17. -SO₃R(6),
18. -SO₂-NR(18)-CO-NR(17)R(16), -SO₂-NR(18)-CO-O-R(17),
-SO₂N(CO-O-R(17))₂ oder -SO₂-NR(18)-CS-NR(17)R(16)
19. -NR(18)-CO-NR(17)-SO₂-CH₂-R(18),
20. -C(CF₃)₂OH,
21. Phosphonooxy,
22. -PO₃H₂,
23. -NH-PO(OH)₂,
24. -S(O)₂R(17),
25. -CO-R(20),
26. -CO-NR(17)R(16),
- 27.



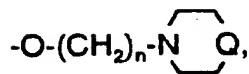
28.



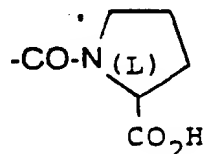
29.



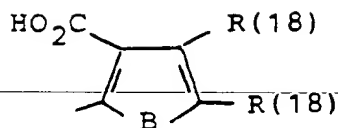
30.



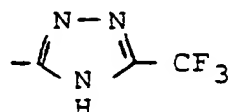
31. 5-Tetrazolyl-NH-CO-,
32. -CO-NH-NH-SO₂CF₃,
- 33.



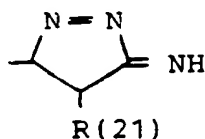
34.



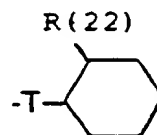
35.



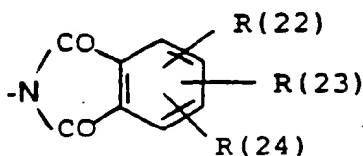
36.



37.



38.



39. -CO-NH-SO₂-R(6),

40. -SO₂-NH-CO-R(17),

41. den unter 4. definierten Rest, substituiert mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, NR(17)R(18) und Hydroxy,

42. R(15) zusammen mit R(14) bedeutet -CO-NH-SO₂- ;

R(16), R(17)

gleich oder verschieden

1. Wasserstoff,

2. (C₁-C₆)-Alkyl,

3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

4. (C₆-C₁₂)-Aryl, vorzugsweise Phenyl,

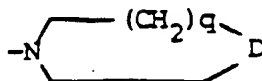
5. (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkyl,

6. (C₁-C₉)-Heteroaryl, welches teilweise oder vollständig hydriert sein kann, vorzugsweise 2-Pyrimidinyl, 1-Piperidinyl oder Chinuclidinyl,

7. (C₃-C₆)-Alkenoyl,

8. einen wie unter 4., 5., 6., 9., 14., 15., 16., 18., 19. oder 20. definierten Rest, substituiert mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe

Hydroxy, Methoxy, Nitro, Cyano, CO₂R(6), Trifluormethyl, -NR(25)R(26) und



9. (C₁-C₉)-Heteroaryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Heteroarylteil teilweise oder vollständig hydriert sein kann,

10. den unter 2. definierten Rest, worin 1 bis alle H-Atome durch Fluor substituiert sind,

11. (C₂-C₆)-Alkenyl,

12. (C₃-C₈)-Cycloalkenyl,

13. (C₃-C₈)-Cycloalkenyl-(C₁-C₃)-alkyl,

14. (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,

15. (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₃-C₆)-Alkenyl,

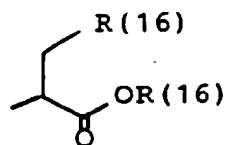
16. (C₁-C₉)-Hetaryl-(C₃-C₆)-Alkenyl,

17. (C₃-C₆)-Alkynyl,

18. (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₃-C₆)-Alkynyl,

19. (C₁-C₉)-Hetaryl-(C₃-C₆)-Alkynyl,

20. ein Rest der Formel



,wobei R(16) die Bedeutung von 20. nicht haben kann. Stereozentren können sowohl in der R- als auch in der S-Konfiguration vorliegen.

21. R(16)R(17) gemeinsam mit dem sie tragenden N-Atom ein Hetaryl bilden, das auch teilweise oder vollständig hydriert sein kann;

R(18)

1. Wasserstoff,

2. (C₁-C₆)-Alkyl,

3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

4. (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, vorzugsweise Benzyl,

5. Phenyl oder

6. (C₁-C₉)-Heteroaryl;

R(19)

1. Wasserstoff,

2. (C₁-C₆)-Alkyl,

3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

4. Phenyl oder

5. Benzyl;

R(20)

1. Wasserstoff,

2. (C₁-C₆)-Alkyl,

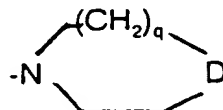
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

4. Phenyl-(CH₂)_q-,

5. OR(19),

6. NR(25)R(26) oder

7.



	R(21)	Cyano, Nitro oder CO ₂ R(18) bedeutet;
	R(22)	CO ₂ R(6) oder CH ₂ CO ₂ R(6) bedeutet;
	R(23)	Wasserstoff, Halogen, (C ₁ -C ₄)-Alkyl oder (C ₁ -C ₄)-Alkoxy bedeutet;
5	R(24)	Wasserstoff, (C ₁ -C ₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet;

	R(25) und R(26)	gleich oder verschieden sind und
		1. Wasserstoff,
		2. (C ₁ -C ₄)-Alkyl,
		3. Phenyl,
10		4. Benzyl oder
		5. α-Methylbenzyl
		bedeuten;

	D	NR(23), O oder CH ₂ bedeutet;
	B	O, NR(18) oder S bedeutet;
15	T	1. eine Einfachbindung,

		2. -CO-,
		3. -CH ₂ -,
		4. -O-,
		5. -S-,
20		6. -NR(28)-,
		7. -CO-NR(28)-,
		8. -NR(28)-CO-,
		9. -O-CH ₂ -,
		10. -CH ₂ -O-,
25		11. -S-CH ₂ -,
		12. -CH ₂ -S-,
		13. -NH-CR(27)R(29)-,
		14. -NR(28)-SO ₂ -,
		15. -SO ₂ -NR(28)-,
30		16. -CR(27)R(29)-NH-,
		17. -CH=CH-,
		18. -CF=CF-,
		19. -CH=CF-,
		20. -CF=CH-,
35		21. -CH ₂ -CH ₂ -,
		22. -CF ₂ -CF ₂ -,
		23. -CH(OR(6))-,
		24. -CH(OCOR(19))-,
		25.



45

oder

26.



55	R(27) und R(29)	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C ₁ -C ₅)-Alkyl, Phenyl, Allyl oder Benzyl bedeuten;
	R(28)	Wasserstoff, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, Benzyl oder Allyl bedeutet;
	R(30)	1. NR(27)R(28),
		2. Ureido,

3. Thioureido,
 4. Toluol-4-sulfonyl oder
 5. Benzolsulfonylamino
 bedeutet;
 5 R(31) und R(32) gleich oder verschieden sind und (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten oder gemeinsam für
 -(CH₂)_q- stehen;
 Q CH₂, NH, O oder S bedeutet;
 n eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist;
 m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;
 10 o eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist;
 r Null, 1 oder 2 ist

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Alkyl, Alkenyl und Alkynyl können geradkettig oder verzweigt sein. Entsprechendes gilt für davon abgeleitete Reste, wie Alkanoyl oder Alkoxy.

- 15 Unter Cycloalkyl werden auch alkylsubstituierte Ringe verstanden.

(C₆-C₁₂)-Aryl ist beispielsweise Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl vorzugsweise Phenyl. Entsprechendes gilt für davon abgeleitete Reste, wie Aroyl oder Aralkyl.

- Unter (C₁-C₉)-Heteroaryl werden insbesondere Reste verstanden, die sich von Phenyl oder Naphthyl ableiten, in welchen eine oder mehrere CH-Gruppen durch N ersetzt sind und/oder in welchen mindestens zwei benachbarte CH-Gruppen (unter Bildung eines fünfgliedrigen aromatischen Rings) durch S, NH oder O ersetzt sind. Weiter kann auch 1 oder beide Atome der Kondensationsstelle bicyclischer Reste (wie im Indoliziny) ein N-Atom sein.

- Dies sind z.B. Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridiazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, 25 Phthalazinyl, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny.

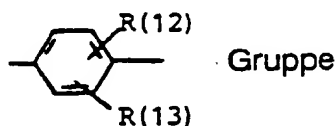
- Unter dem annelierten Heterobicyclus AH, von dem der Rest A abgeleitet ist, versteht man insbesondere ein bicyclisches Ringsystem mit 8 bis 10 Ringstomen, wovon bis zu 9 Ringatome C-Atome sind, worin zwei nebeneinanderliegende Atome gemeinsame Bestandteile beider Ringe sind. Einer oder beide dieser Ringe leiten sich formal vom Benzol ab, in welchem eine oder mehrere CH-Gruppen durch N, O⁺ und S⁺ 30 ersetzt sind und/oder in welchem zwei benachbarte CH-Gruppen (unter Bildung eines fünfgliedrigen aromatischen Rings) durch S, NH oder O ersetzt sind.

- A ist beispielsweise ein Rest von Benzothiophen, Benzofuran, Indol, Isoindol, Indazol, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzthiazol, Benzthiazol-1,1-dioxid, Cumarin, Chroman, Benzoxazol, Benzisothiazol, Benzodiazin, Benztriazol, Benztriazin, Benzoxazin, Imidazopyridin, Imidazo-pyrimidin, Imidazo-pyrazin, Imidazo-pyridazin, Imidazo-thiazol, Pyrazolopyridin, Thienopyridin und Pyrrolopyrimidin. Der genannte Heterobicyclus AH kann auch teilweise oder ganz hydriert sein. Vorzugsweise bleibt aber ein Ring von AH aromatisch, wobei ein benzanellierter Heterobicyclus AH besonders bevorzugt ist.

- Im Falle von S-haltigen und/oder teilgesättigten Resten kann der Bicyclus z.B. auch oxosubstituiert sein, wie es beim Rest des Benz-1,2,3-triazinon der Fall ist.

Die Verknüpfung von A erfolgt vom isocyclischen oder vom heterocyclischen Teil aus bei q = Null über eine Alkandiy-Brücke L und bei q = 1 über eine Einfachbindung zur

45



50

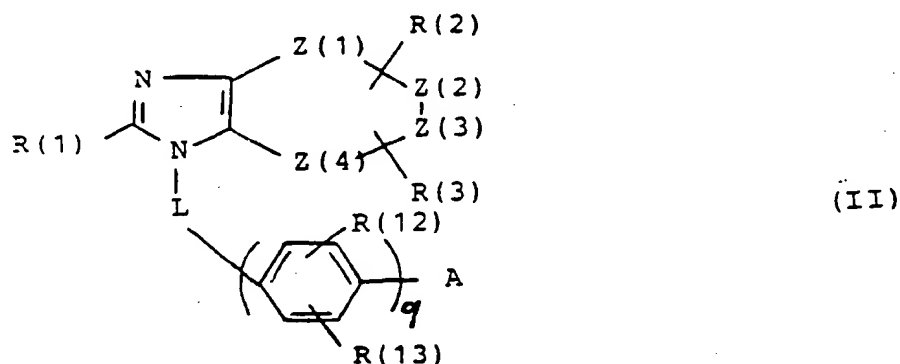
Unter einem Iso- oder Heterocyclus ·XH₂, von denen der mono- oder bicyclische Rest X abgeleitet ist, versteht man beispielsweise einen Rest von Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclopenten, Cyclohexen, Cyclohepten, Benzol, Naphthalin, Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Indol, Indazol, Oxazol, Isoxazol, Chinolin, Isochinolin, Benzthiophen, Benzofuran, 55 Benzthiazol, Benzoxazol, Imidazopyridin, Imidazopyrimidin und Furopyridin.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Unter physiologisch verträglichen Salzen von Verbindungen der Formel I versteht man sowohl deren organische als auch anorganische Salze, wie sie in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Auflage,

Seite 1418 (1985) beschrieben sind. Aufgrund von physikalischer und chemischer Stabilität und Löslichkeit sind für saure Gruppen unter anderem Natrium-, Kalium-, Calcium- und Ammoniumsalze bevorzugt, für basische Gruppen unter anderen Salze mit Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie Essigsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel II:



in welcher die Symbole folgende Bedeutung haben:

Z(1), Z(2), Z(3) und Z(4):

1. -CH₂-,
2. -CH=,
3. ein unter 2. definierter Rest, wobei 1 oder 2 Methin-Gruppen durch Stickstoff ersetzt sind; bevorzugt ist Z(4) = N,

R(1)

1. (C₁-C₁₀)-Alkyl,
2. (C₃-C₁₀)-Alkenyl,
3. (C₃-C₁₀)-Alkynyl,
4. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
5. Benzyl oder

R(2) und R(3)

6. Benzyl, das wie oben beschrieben substituiert ist; gleich oder verschieden stehen für:

1. Wasserstoff,
2. Hydroxy,
3. Halogen,
4. einen linearen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkylrest, unsubstituiert oder substituiert durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Mercapto,
5. -CO₂R(6);

T

eine Einfachbindung, -O-, -CO-, -NHCO- oder -OCH₂- bedeutet

und die übrigen Reste und Variablen wie oben definiert sind.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel II, in welcher

R(1) (C₁-C₇)-Alkyl, (C₃-C₇)-Alkenyl oder (C₃-C₇)-Alkynyl bedeutet;

R(6) Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;

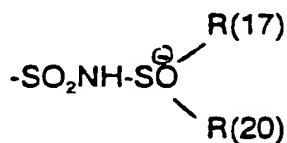
R(12) und R(13) gleich oder verschieden und Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten;

R(14)

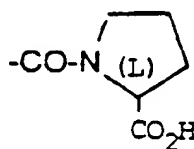
1. (C₁-C₄)-Alkyl,
2. (C₁-C₄)-Alkoxy,
3. Cyano,
4. Amino,
5. Nitro,
6. Fluor, Chlor oder Brom,
7. (C₁-C₄)-Heteroaryl-CH₂,
8. (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
9. (C₁-C₄)-Alkanoyl,
10. Benzoyl oder

R(15)

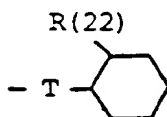
11. Tetrazolyl bedeutet;
 1. (C₁-C₄)-Alkyl,
 2. (C₆-C₁₂)-Aryl,
 3. (C₁-C₃)-Alkanoyloxy,
 4. (C₁-C₄)-Alkoxy,
 5. (C₁-C₉)-Heteroaryl, vorzugsweise 5-Tetrazolyl,
 6. Cyano,
 7. Nitro,
 8. Hydroxy,
 9. SO₃R(6),
 10. Chlor, Brom,
 11. CO₂R(6),
 12. CO-NH-R(19),
 13. CO-R(20),
 14. SO₂-NR(18)-CO-NR(17)R(16),
 15. SO₂-NR(18)-CO-O-R(17) oder SO₂N(CO-OR(17))₂,
 16. CO-CHR(19)-CO₂H,
 17. (C₁-C₄)-Alkyl-CO₂H,
 18. NH-CO-NH-SO₂-CH₂-R(19),
 20.



21.



22.



oder

23. R(14) mit R(15) zusammen -CO-NH-SO₂;

L

R(18)

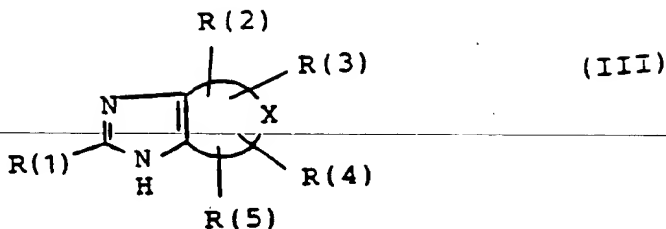
R(25) und R(26)

-CH₂-;

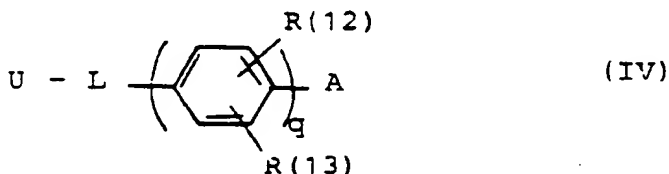
Wasserstoff;

unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Verbindungen der Formel III



10 worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5) und X wie oben definiert sind, alkyliert mit Verbindungen der Formel IV



20 worin L, q, R(12), R(13) und A wie oben definiert sind und U für eine Fluchtgruppe steht, gegebenenfalls temporär eingeführte Schutzgruppen wieder abgespalten und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt werden.

25 Geeignete Fluchtgruppen U sind vorzugsweise nucleofuge Gruppen (vgl. Angew. Chem. 72 (1960)) wie Halogen, o-Toluolsulfonat, Mesylat oder Triflat.

Verfahren zur Herstellung der Vorstufen der Formel III sind u.a. bekannt aus US 4 880 804, DE 3 911 603, EP-A-399 731, EP-A-399 732, EP-A-400 835, EP-A-400 974, EP-A-415 886, EP-A-420 237, EP-A-425 921 und EP-A-434 038.

30 Zur Alkylierung der Verbindungen der Formel III sind z.B. entsprechende Benzylhalogenide, -tosylate, -mesylate oder -triflate oder entsprechende Alkylhalogenide, -tosylate, -mesylate oder -triflate geeignet.

Die Darstellung dieser Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Halogenierung der entsprechenden Methylvorstufen. Hierzu wird vorzugsweise N-Bromsuccinimid eingesetzt, siehe z.B. J. Org. Chem. 44, 4733 (1979) und Helv. Chim. Acta 62, 2661 (1979).

35 Die Synthese der Benzimidazol-, Benzthiophen-, Imidazo-pyridin- und Imidazo-pyrimidin-Derivate mit CH₃-Gruppe am Kern erfolgte unter anderem nach R.P. Dickson et al. in J. Med. Chem. 29, 1637 (1986), E. Abignente et al. in J. Heterocyclic Chem. 26, 1875 (1989), A. Koubsack et al. in J. Org. Chem. 41, 3399 (1976) und nach F. Santer et al. in Mh. Chem. 99, 715 (1968).

40 Die Biphenylderivate können z.B. ausgehend von Arylboronsäurederivaten durch Kopplung mit substituierten Arylhalogeniden mit Übergangsmetallkatalysatoren, insbesondere Palladium synthetisiert werden. Entsprechende Reaktionen werden von R.B. Miller et al. (Organometallics 1984, 3, 1261) oder von A. Zuzuki et al. (Synthetic Commun. 11 (7), 513 (1981)) beschrieben.

45 Die Sulfonylurethan-Derivate der Formel (I) können aus entsprechenden Sulfonamiden der Formel (I) durch Umsetzung mit Chlorkohlensäureestern oder durch Umsatz mit Dimethyldicarbonat und Basen wie z.B. Kaliumcarbonat in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des entsprechenden Lösungsmittels erhalten werden.

Die Sulfonylharnstoff-Derivate der Formel (I) sind wahlweise entweder aus den entsprechenden Sulfonamiden der Formel (I) durch Umsetzung mit Isocyanaten oder mit 2,2,2-Trichloracetamid-Derivaten eines geeigneten Amins in inerten, hochsiedenden Lösungsmitteln wie z.B. DMSO oder aus Sulfonylurethanen der Formel (I) durch Einwirkung des entsprechenden Amins in einem inerten, hochsiedenden Lösungsmittel wie z.B. Toluol bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels darstellbar.

50 Der Sulfonamid-Rest kann, falls erforderlich, ausgehend von einer Aminogruppe mittels Meerwein-Umlagerung hergestellt werden. Hierfür wird das Hydrochlorid des Amins zuerst diazotiert und dann in Gegenwart eines Kupferkatalysators mit Schwefeldioxid in Eisessig umgesetzt. Nachfolgende Einwirkung von Ammoniak führt zur Sulfonamidogruppe.

Die Alkylierung erfolgt nach prinzipiell bekannten Verfahren in analoger Weise.

Die Imidazo-anellierten Derivate der Formel III werden z.B. in Gegenwart einer Base metalliert. Bevorzugte Basen sind Metallhydride der Formel MH wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydrid in beispiels-

weise DMF oder DMSO als Lösungsmittel oder Metallalkoxide der Formel MOR, wobei R für Methyl, Ethyl, t-Butyl steht, und die Reaktion in dem entsprechenden Alkohol, DMF oder DMSO durchgeführt wird. Die so gebildeten Salze der Imidazo-Derivate werden in einem aprotischen Lösungsmittel wie DMF oder DMSO gelöst und mit einer geeigneten Menge Alkylierungsreagenz versetzt.

Eine alternative Möglichkeit zur Deprotonierung der Imidazol-Derivate stellt z.B. die Umsetzung mit Kaliumcarbonat in DMF oder DMSO dar.

Die Umsetzungen werden bei Temperaturen unterhalb Zimmertemperatur bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches, vorzugsweise zwischen +20 °C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches während etwa 1 bis 10 Stunden durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I haben antagonistische Wirkung auf Angiotensin-II-Rezeptoren und können deshalb zur Behandlung der Angiotensin-II-abhängigen Hypertension verwendet werden. Anwendungsmöglichkeiten bestehen weiterhin bei Herzinsuffizienz, Kardioprotektion, Myocardinfarkt, Herz-Hyperthrophie, Arteriosklerose, Nephropathie, Nierenversagen sowie kardiovaskulären Erkrankungen des Gehirns wie transitorischen ischämischen Attacken und Gehirnschlag.

Renin ist ein proteolytisches Enzym aus der Klasse der Aspartyl-proteasen, welches als Folge verschiedener Stimuli (Volumendepletion, Natriummangel, β -Rezeptorenstimulation) vor den juxtaglomerulären Zellen der Niere in den Blutkreislauf sezerniert wird. Dort spaltet es von dem aus der Leber ausgeschiedenen Angiotensinogen das Dhexapeptid Angiotensin I ab. Dieses wird durch das "angiotensin converting enzyme" (ACE) in Angiotensin II überführt. Angiotensin II spielt eine wesentliche Rolle bei der Blutdruckregulation, da es direkt den Blutdruck durch Gefäßkontraktion steigert. Zusätzlich stimuliert es die Sekretion von Aldosteron aus der Nebenniere und erhöht auf diese Weise über die Hemmung der Natrium-Ausscheidung das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen, was seinerseits zu einer Blutdrucksteigerung beiträgt.

Postrezeptor-Wirkungen sind unter anderen Stimulation des Phosphoinositol-Umsatzes (Ca^{2+} -Freisetzung), Aktivierung der Proteinkinase C und Facilitation von AMP-abhängigen Hormon-Rezeptoren.

Die Affinität der Verbindungen der Formel I zum Angiotensin-II-Rezeptor kann durch Messung der ^{125}I -Angiotensin-II- oder ^3H -Angiotensin-II-Verdrängung von Rezeptoren an Zona glomerulosa Membranen von Rindernebnieren bestimmt werden. Dazu werden die präparierten Membranen in Puffer bei pH 7.4 suspendiert. Um die Degradierung des Radioliganden während der Inkubierung zu verhindern, wird Aprotinin, ein Peptidase-Inhibitor, zugesetzt. Zusätzlich werden ca. 14000 cpm eines Tracers mit spezifischer Aktivität von 74 TBq/mmol (käuflich bei Amersham Buchler) und eine Menge Rezeptorprotein, die 50 % des Tracers bindet, verwendet. Die Reaktion wird durch Zugabe von 50 μl Membransuspension zu einer Mischung von 100 μl Puffer + Aprotinin; 50 μl Puffer mit oder ohne Angiotensin-II oder Rezeptorantagonist und 50 μl Tracer gestartet. Nach einer Inkubationszeit von 60 Minuten bei 25 °C werden gebundener und freie Radioligand durch einen Filtrationsassay mit Whatmann® GFIC Filtern auf einem Skatron®-Zellsammler getrennt.

Unspezifische Bindungen werden durch Behandlung der Filter mit 0,3 % Polyethylenimin pH = 10 verhindert (Sigma, Nr. 3143). Durch Messung der Radioaktivität in einem Gamma-Szintillationszähler wird die Stärke der Verdrängung des Radioliganden vom Rezeptor bestimmt. Die IC_{50} -Werte, welche die Konzentration des Inhibitors bedeutet, um 50 % des Liganden zu verdrängen, werden nach Chem. et al. J. Theor. Biol. 59, 253 (1970) bestimmt. Sie liegen für die Verbindungen der Formel (I) im Bereich von 1×10^{-4} - 1×10^{-9} M.

Alternativ kann die Affinität der Verbindungen der Formel I zum Angiotensin-II-Rezeptor durch Messung der ^{125}I -Angiotensin-II- oder ^3H -Angiotensin-II-Verdrängung von Rezeptorpräparationen aus verschiedenen Organen (Leber, Lunge, Nebenniere, Hirn etc.) bestimmt werden.

Dazu werden die präparierten Membranen in einem Inkubationspuffer (20 mM Tris, pH 7.4, enthaltend 135 mM NaCl, 10 mM KCl, 10 mM MgCl_2 , 5 mM Glucose, 0,2 % Rinderserumalbumin sowie die Proteaseinhibitoren PMSF 0,3 mM und Bacitracin 0,1 mM) suspendiert und zusammen mit dem radioaktiv markierten Angiotensin-II und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Verbindungen für 90 min bei 25 °C inkubiert. Anschließend werden gebundener und freier Radioligand durch Filtration über Microglasfaserfilter (GF51, Schleicher & Schüll) auf einem Zellsammler (SKATRON) getrennt.

Durch Messung der Rezeptor-gebundenen Radioaktivität auf den Filtern mittels eines Beta- oder Gamma-Spektrometers wird der Grad der Verdrängung des Radioliganden vom Rezeptor durch die Testverbindungen bestimmt. Die Stärke der Verdrängung des Radioliganden vom Rezeptor durch die Testverbindungen wird mit der IC_{50} angegeben, d.h. die Konzentration des Inhibitors, die 50 % des gebundenen Radioliganden vom Rezeptor verdrängt. Die Berechnung der IC_{50} -Werte erfolgt mittels einer PC-Software (LIGAND, G.A. McPherson 1985, Elsevier-BIOSOFT, 68 Hills Road, Cambridge CB 21LA, UK.). Die für Verbindungen der Formel (I) gemessenen IC_{50} Werte liegen im Bereich von 1×10^{-5} bis 1×10^{-11} M.

Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der Verbindungen der Formel (I) in vivo kann ihr inhibierender Effekt auf den Angiotensin-II-induzierten Blutdruckanstieg an entmarkten Sprague-Dawley-Ratten (Möllegaard, Dänemark) gemessen werden. Der Blutdruck wird an der Aorta carotis gemessen. Die i.v.-Applikation erfolgt in die Penis-Vene. Nach Präparation des Tieres und 20-minütiger Wartezeit zur Stabilisierung der hämodynamischen Parameter werden 3 aufeinanderfolgende Injektionen von 10, 30 und 100 ng Angiotensin-II in 0,1 ml wässriger Lösung in 5-Minuten-Intervallen verabreicht. Die Verbindungen der Formel (I) werden in destilliertem Wasser, eventuell unter 10 %igem Ethanol- und/oder Basen-(pH < 10) oder Säuren-(pH > 3) Zusatz, gelöst und in Dosen von 1-300 µg/kg intravenös bzw. 5-1000 µg/kg intraduodenal appliziert.

Bei intraduodenaler Gabe erfolgt die Angiotensin-II-Injektion nach 20, 40 und 60 Minuten, während bei intravenöser Gabe die pressor response sequence in 10-Minuten-Intervallen erfolgt.

Die Verbindungen der Formel (I) sind insbesondere im Bereich von 1-300 µg/kg intravenös bzw. 5-300 µg/kg intraduodenal wirksam.

Die Erfindung bezieht sich ebenso auf pharmazeutische Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel I und anderen Wirkstoffen, wie z.B. Diuretika oder nichtstereoidaler antientzündlichen Wirkstoffen. Die Verbindungen der Formel I können auch als Diagnostika für das Renin-Angiotensin-System verwendet werden.

Pharmazeutische Präparate enthalten eine wirksame Menge des Wirkstoffs der Formel I und eventuell andere Wirkstoffe zusammen mit einem anorganischen oder organischen pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoff. Die Anwendung kann intranasal, intravenös, subkutan oder peroral erfolgen. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Körpergewicht, Alter und von der Applikationsart ab.

Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannten Lösungs-, Misch-, Granulier- oder Dragierverfahren hergestellt.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methode in geeignete Darreichungsformen gebracht; wie Tabletten, Dragees, Stekkapseln, wässrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose, Magnesiumstearylfumarat oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- und Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl und Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose oder Mannitlösungen oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Nach dem oben angeführten Verfahren wurden beispielsweise für die Verbindungen der Beispiele 1, 2, 3, 15, 19, 27, 31 und 51 folgende IC₅₀-Werte bestimmt:

Beispiel	IC ₅₀ [nM]
1	78
2	65
3	149
15	0,8
19	0,74
27	1,1
31	0,48
51	1,8

Liste der Abkürzungen:

DCI	Desorption-Chemical Ionisation
DMF	N,N-Dimethylformamid
EE	Ethylacetat
FAB	Fast Atom Bombardment

h	Stunde(n)
Hep	n-Heptan
Min	Minute(n)
NBS	N-Bromsuccinimid
5 RT	Raumtemperatur

Beispiel 1

2-n-Butyl-1-[(2-carboxy-3-chlor-benzo[b]thiophen-6-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

- 10 a) 2-Carboxy-6-nitro-benzoesäureamid
 30 g (0,155 mol) 3-Nitrophthalsäureanhydrid werden portionsweise in 180 ml konz. Ammoniak-Lösung eingetragen und die resultierende Lösung unter Rühren 45 Min. bei 100°C erhitzt. Es wird am Rotationsverdampfer eingedampft, 2 x mit Toluol codestilliert und der Rückstand im Hochvakuum
 15 getrocknet. Es wird mit EE verrührt, der beige Niederschlag abgesaugt und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Es werden 31,8 g der Titelverbindung gewonnen.
 Schmp.: 188°C
 R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 1:1) = 0,3
 MS (DCI): 211 (M + H)
- 20 b) 2-Amino-3-nitro-benzoesäure
 31 g (0,147 mol) der Verbindung aus Beispiel 1a) werden in 50 ml 4N Natronlauge und 100 ml Wasser gelöst, 150 ml Natriumhypochlorid-Lösung (Überschuß gegen KI-Stärkepapier) zugefügt und die erhaltene Lösung 60 Min bei 100°C erhitzt. Nach Ende der Reaktion wird abgekühlt, mit 250 ml ges. Na₂CO₃-Lösung und 400 ml ges. KH₂PO₄-Lösung versetzt, der pH der Lösung mit 4n HCl/konz.
 25 HCl auf 3 eingestellt und das Produkt 3x mit je 500 ml EE extrahiert. Nach Trocknung über MgSO₄, Einengung und Verrühren mit Diisopropylether werden 18 g der Titelverbindung gewonnen.
 Schmp.: 188-194°C
 R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 1:1) = 0,7
 MS (DCI) 183 (M + H)
- 30 c) 2-Amino-3-nitro-benzoesäuremethylester
 18 g (99 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1b) werden in 200 ml Methanol mit 20 ml Thionylchlorid 48 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionslösung wird im Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in 400 ml ges. Na₂CO₃-Lösung aufgenommen, 3x mit EE extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit verdünnter Na₂CO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.
 35 Chromatographie an SiO₂ mit EE/Hep 9:1 und 7:3 liefert 11,5 g der Titelverbindung.
 Schmp.: 86-88°C
 R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,5
 MS (DCI) 197 (M + H)
- 40 d) 2-[N-(n-Pentanoyl)amino]-3-nitro-benzoesäuremethylester
 7 g (35,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1c) werden in 50 ml Valeriansäurechlorid 1h bei 110°C gerührt. Es wird zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in Ether 30 Min. mit Aktivkohle behandelt, filtriert, eingeeengt und chromatographisch an SiO₂ mit EE/Hep 2:8 gereinigt. Es resultieren 5,8 g der Titelverbindung.
 Schmp.: 66-69°C
 45 R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,4
 MS (DCI): 281 (M + H)
- e) 6-Bromomethyl-3-chlor-2-methoxycarbonyl-benzo[b]thiophen
 2,5 g (10,4 mmol) 3-Chlor-2-methoxycarbonyl-6-methylbenzo[b]thiophen (hergestellt nach J. Org. Chem. 41, 3399 (1976)) werden in 150 ml Chlorbenzol mit 1,87 NBS und 420 mg Di-benzoylperoxid 5h am
 50 Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Chlorbenzols im Rotationsverdampfer wird der erhaltene Rückstand in EE aufgenommen, die EE-Lösung mit ges. NaHCO₃-, 10 %iger Na₂SO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an SiO₂ mit EE/Hep 1:20 liefert 2,28 g der Titelverbindung.
 Schmp.: 143-145°C
 55 R_f (SiO₂, EE/Hep 1:20) = 0,3, - MS (DCI): 319, 321 (M + H)
- f) 2-[N-(n-Pentanoyl)-((3-chlor-2-methoxycarbonyl-benzo[b]thiophen-6-yl)methyl)]amino-3-nitro-benzoesäuremethylester
 800 mg (2,86 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1d) werden in 5 ml abs. DMF gelöst, mit 395 mg

K₂CO₃ versetzt und die Mischung 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eine Lösung von 913 mg der Verbindung aus Beispiel 1e) in 20 ml abs. DMF zugetropft und die Reaktions-Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das DMF wird dann im Vakuum abgezogen, der Rückstand in EE aufgenommen, die EE-Phase mit H₂O, verdünnter, gesättigter NaHCO₃ und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Chromatographie an SiO₂ mit EE/Hep 1:2 liefert 860 mg der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:2) = 0,3

MS(FAB): 519 (M + H)

g) 2-n-Butyl-1-[(3-chlor-2-methoxycarbonyl-benzo[b]thiophen-6-yl) methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

450 mg (0,85 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1f) werden in 50 ml Ethanol 1h in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Es wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingeengt und der resultierende Rückstand in 10 ml EE/Isopropanol (1:1) und 10 ml einer mit HCl gesättigten EE-Lösung 30 Min. bei 50 °C gerührt. Nach Einengung und Kristallisation aus Methanol resultiert 190 mg der Titelverbindung.

Schmp.: 167-170 °C (Zers.)

R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 49/1/0,1) = 0,3

MS (DCI): 471 (M + H)

h) 2-n-Butyl-1-[(2-carboxy-3-chlor-benzo[b]thiophen-6-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

185 mg (0,39 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1g) werden in 10 ml Ethanol gelöst, 1 ml H₂O und 1 ml konz. NaOH zugefügt und die erhaltene Lösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das EtOH wird im Vakuum abgezogen, die wäßrige Lösung auf einen pH von 3 mit Eisessig eingestellt und der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 100 mg der Titelverbindung in Form weißer Kristalle.

Schmp.: > 260 °C

R_f (SiO₂, EE/MeOH 2/1) = 0,18

MS (FAB): 443 (M + H)

Beispiel 2

2-n-Butyl-1-[(3-carboxy-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

a) 2-Benzoyl-2-brom-essigsäureethylester

25 ml (0,144 mol) Benzoylessigsäureethylester werden in 50 ml CCl₄ gelöst, bei 5 °C 8,5 ml Brom zugetropft und die braune Lösung 1 h bei 5 °C 3 h bei Raumtemperatur und 2 h bei 60 °C gerührt. Es wird zur Trockene eingeengt, der Rückstand in EE aufgenommen, die EE-Lösung mit 10 %iger Na₂SO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es resultiert 38 g der Titelverbindung als rotes Öl.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1/6) = 0,28

MS (DCI): 271, 273 (M + H)

b) 7-Methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]-pyridin-3-carbonsäureethylester

38 g (0,14 mol) der Verbindung aus Beispiel 2a) und 15,2 g 2-Amino-4-methylpyridin werden in Ethanol 8 h am Rückfluß gerührt. Es wird zur Trockene eingeengt, der Rückstand mit ges. Na₂CO₃-Lösung versetzt, mit EE mehrfach extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Chromatographie an SiO₂ mit EE/Hep 2:1 liefert 12,2 g der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE/Hep 2:1) = 0,3

MS (DCI): 281 (M + H)

c) 7-Bromomethyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]-pyridin-3-carbonsäureethylester

3 g (10,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 b) werden mit 1,27 g NBS und 150 mg Benzoylperoxid nach dem in Beispiel 1e) angegebenen Verfahren bromiert. Es resultiert 1,2 g der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1/2) = 0,2

MS (DCI): 359, 361 (M + H)

d) 2-[N-(n-Pentanoyl)-[(3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]-pyridin-7-yl)methyl]amino-3-nitro-benzoesäuremethylester

800 mg (2,85 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1d), 1,03 g der Verbindung aus Beispiel 2c) und 400 mg K₂CO₃ werden nach dem in Beispiel 1 f) angeführten Verfahren umgesetzt. Es resultieren 520 mg der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,2

MS (FAB): 559 (M + H)

e) 2-n-Butyl-1-[(3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

400 mg (0,71 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 d) werden nach dem in Beispiel 1 g) angeführten Verfahren umgesetzt. Es resultieren nach Ausfällung aus Methanol mit Diethylether 250 mg der Titelverbindung.

Schmp.: 217-220 °C (Zers.)

R_f (SiO₂, EE/Hep 9/1) = 0,5

MS (DCI): 511 (M + H)

f) 2-n-Butyl-1-[(3-carboxy-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

230 mg (0,45 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 e) werden nach dem in Beispiel 1 h) angegebenen Verfahren vorseift. Es resultieren 117 mg der Titelverbindung in Form weißer Kristalle.

Schmp.: 202-204 °C

R_f (SiO₂, EE/MeOH 2/1) = 0,1

MS (FAB): 469 (M + H)

Beispiel 3

2-n-Butyl-1-[(3-carboxy-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

a) 7-Methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester

Die Titelverbindung wird nach dem in Beispiel 2 b) beschriebenen Verfahren aus der Verbindung aus Beispiel 2 a) und 2-Amino-4-methylpyrimidin hergestellt.

R_f (SiO₂, EE/Hep 2:1) = 0,2

MS (DCI): 282 (M + H)

b) 7-Bromomethyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester

Die Herstellung dieser Verbindung erfolgt nach dem in Beispiel 2 c) angeführten Verfahren; es resultieren dabei aus 2 g (7,11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 a) 510 mg der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:2) = 0,2

MS (FAB): 360, 362 (M + H)

c) 2-[N-(n-Pentanoyl)-((3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)methyl)amino-3-nitro-benzoesäuremethylester

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt nach dem Verfahren des Beispiels 1 f). Aus 435 mg (1,55 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 d) und 558 mg der Verbindung aus Beispiel 3 b) erhält man 550 mg der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE/Hep 2:1) = 0,2

MS (DCI): 560 (M + H)

d) 2-n-Butyl-1-[(3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

Diese Verbindung wird nach dem in Beispiel 1 g) angeführten Verfahren hergestellt; dabei resultieren aus 380 mg (0,68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 c) 102 mg der Titelverbindung als schwach beiger, kristalliner Rückstand.

Schmp: 185-187 °C

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,2

MS (FAB): 512 (M + H)

e) 2-n-Butyl-1-[(3-carboxy-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

Die Herstellung dieser Verbindung erfolgt nach dem in Beispiel 1 h) angeführten Verfahren. Aus 45 mg (0,09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 d) werden 31 mg der Titelverbindung erhalten.

Schmp.: > 260 °C

R_f (SiO₂, EE/MeOH) = 0,1

MS (FAB): 470 (M + H)

Beispiel 4

2-n-Butyl-3-[(2-carboxy-3-chlor-benzo[b]thiophen-6-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

a) 2-n-Butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

10 g (91,6 mmol) 2,3-Diaminopyridin und 27,4 g Valeriansäure werden 18 h bei 170 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion wird mit 100 ml CH₂Cl₂ verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an SiO₂ mit EE/Hep 20:1 liefert 9,7 g der Titelverbindung.

Schmp.: 103 °C

R_f (SiO₂, EE/MeOH 20:1) = 0,3

MS (DCI): 176 (M + H)

b) 2-n-Butyl-3-[(3-chlor-2-methoxycarbonyl-benzo[b]thiophen-6-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

300 mg (0,94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 a) und 175 mg der Verbindung aus Beispiel 4 a) werden mit 552 mg K₂CO₃ in 10 ml DMF 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in EE aufgenommen, die EE-Lösung mit H₂O, verdünnter KHSO₄-, gesättigter NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an SiO₂ mit EE/Hep 1:1 liefert 130 mg der Titelverbindung als schwach gelbes Pulver.

Schmp.: 127-129 °C

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,2

MS (DCI): 414 (M + H)

c) 2-n-Butyl-3-[(2-carboxy-3-chlor-benzo[b]thiophen-6-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

117 mg (0,28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 b) werden nach dem in Beispiel 1 h) angeführten Verfahren umgesetzt. Es resultieren 107 mg der Titelverbindung als weißes Pulver.

Schmp.: > 260 °C

R_f (SiO₂, EE/MeOH 2:1) = 0,3

MS (FAB): 400 (M + H)

Beispiel 5

2-n-Butyl-3-[(3-carboxy-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

a) 2-n-Butyl-3-[(3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Die Titelverbindung wird nach dem in Beispiel 4 b) angeführten Verfahren aus den Verbindungen der Beispiele 2 c) und 4 a) hergestellt. MS (DCI): 454 (M + H)

b) 2-n-Butyl-3-[(3-carboxy-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Die Titelverbindung wird nach dem in Beispiel 1 h) angegebenen Verfahren aus der Verbindung aus Beispiel 5 a) hergestellt.

MS(FAB): 426 (M + H)

Beispiel 6

2-n-Butyl-3-[(3-carboxy-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

a) 2-n-Butyl-3-[(3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin
Diese Verbindung wird aus den Verbindungen der Beispiele 3 b) und 4 a) nach dem Verfahren des Beispiels 4 b) hergestellt.

MS(DCI): 455 (M + H)

b) 2-n-Butyl-3-[(3-carboxy-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-yl)-methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Die Titelverbindung resultiert aus der Verbindung aus Beispiel 6 a) nach der in Beispiel 1 h) beschriebenen Umsetzung.

MS(FAB): 427 (M + H)

Beispiel 7

2-n-Butyl-3-[2-(4-methylphenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)-imidazo[4,5-b]pyridinyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

- 5 a) 2-(4-Methyl-phenyl)-imidazo[4,5-a]pyridin
8,6 g (91,4 mmol) 2-Aminopyridin und 7,7 g (45,7 mol) Chlormethyl-p-tolyl-keton (hergestellt nach Chem. Lett., 1990, 1125-1128) werden 45 Min. bei 130 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit CH₂Cl₂ verdünnt, mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Chromatographie am SiO₂ mit EE/Hep 4:1 1:1 liefert 6,8 g der Titelverbindung.
- 10 Schmp.: 142-144 °C
R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,2
MS (DCI): 209 (M + H)
- b) 3-Formyl-2-(4-methyl-phenyl)-imidazo[4,5-a]pyridin
21 ml (0,27 mol) DMF werden in 60 ml CH₂Cl₂ bei 0 °C mit 3,6 ml POCl₃ versetzt, die Reaktionslösung 15 30 min. bei Zimmertemperatur gerührt und bei 0 °C eine Lösung von 6,8 g (32,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 a) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei 60 °C wird eingeeengt, der Rückstand mit einer Lösung von 20 g NaOH in 200 ml H₂O versetzt, 1 h unter Rückfluß gerührt und der nach Eisbadkühlung ausfallende Niederschlag abgesaugt. Umkristallisation aus Ethanol liefert 5,5 g der Titelverbindung.
- 20 Schmp.: 168-171 °C
R_f (SiO₂, EE/Hep 8:2) = 0,4
MS (DCI): 237 (M + H)
- c) 3-Hydroximino-2-(4-methyl-phenyl)-imidazo[4,5-a]pyridin
2 g (8,47 mmol) der Verbindung des Beispiels 7 b) werden in 130 ml Methanol mit einer Lösung von 883 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 1,04 g Natriumacetat in 65 ml Wasser versetzt. Die Reaktionslösung 25 wird 5 h bei Raumtemperatur und 1 h unter Rückfluß gerührt. Das Methanol wird im Rotationsverdampfer abgezogen, dann wird mit Wasser verdünnt und der nach Kühlung ausfallende Niederschlag abgesaugt. Nach Trocknung über P₂O₅ im Hochvakuum resultieren 2,04 g der Titelverbindung.
- 30 Schmp.: 202-206 °C
R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,3
MS (DCI): 252 (M + H)
- d) 3-Cyano-2-(4-methyl-phenyl)-imidazo-4,5-a]pyridin
2,1 g (9,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 c) werden bei Eiskühlung portionsweise unter Rühren in 45 ml Thionylchlorid eingetragen und die Reaktionslösung wird 45 Min bei Raumtemperatur gerührt. Das Thionylchlorid wird 2x aus Toluol abdestilliert, der Rückstand in EE aufgenommen, die EE-Lösung mit 35 ges. Na₂CO₃ und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Umkristallisation aus Diisopropylether/EE liefert 1,9 g der Titelverbindung.
- Schmp.: 138-144 °C
R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,2
MS (DCI) = 234 (M + H)
- 40 e) 2-(4-Brommethyl-phenyl)-3-cyano-imidazo[4,5-a]pyridin
Die Herstellung dieser Verbindung erfolgt nach dem in Beispiel 1 e) angeführten Verfahren. Aus 1,7 g der Verbindung aus Beispiel 7 d) resultieren 1,73 g der Titelverbindung.
- Schmp.: 182-186 °C
R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,2
MS (DCI): 312/314 (M + H)
- 45 f) 2-n-Butyl-3-[3-cyano-2-(4-methylphenyl)-imidazo[4,5-a]pyridinyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin
Die Titelverbindung wird aus den Verbindungen der Beispiele 4 a) und 7 e) nach dem in Beispiel 4 b) angeführten Verfahren hergestellt.
- MS(DCI): 407 (M + H)
- 50 g) 2-n-Butyl-3-[2-(4-methylphenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)-imidazo[4,5-a]pyridinyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin
210 mg (0,51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 f) werden in 5 ml Toluol mit 308 mg Trimethylzinna- zid 3 Tage unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 4 ml Ether verdünnt und nach Zugabe von 7 ml gesättigter KF- und 0,2 ml HBF₄-Lösung (50 %ig) 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit EE verdünnt, filtriert, die organische Phase des Filtrates abgetrennt, mit H₂O und gesättigter NaCl- 55 Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.
- Chromatographie an SiO₂ mit EE/MeOH 3:1 liefert 110 mg der Titelverbindung.
MS (FAB): 450 (M + H)

Beispiel 8

2-n-Butyl-1-[2-(4-methylphenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)-imidazo[4,5-a]pyridinyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

a) 2-[N-(n-Pentanoyl)-(3-cyano-2-(4-methylphenyl)-imidazo[4,5-a]pyridinyl)amino-3-nitro-benzoesäuremethylester

Diese Verbindung wird aus den Verbindungen aus den Beispielen 1 d) und 7 e) nach dem in Beispiel 1 f) angegebenen Verfahren hergestellt. Dabei resultieren aus 730 mg (2,34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 e) und 655 mg (2,34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 d) 988 mg der Titelverbindung.

Schmp.: 128-131 °C

R_f (SiO₂, EE/Hep 8:2) = 0,3

MS (DCI): 512 (M + H)

b) 2-n-Butyl-1-[3-cyano-2-(4-methylphenyl)-imidazo[4,5-a]pyridinyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung aus Beispiel 8 a) nach dem Verfahren des Beispiels 1 g) hergestellt.

R_f (SiO₂), CH₂Cl₂/MeOH 95:5) = 0,2

MS (DCI): 464 (M + H)

c) 2-n-Butyl-1-[2-(4-methylphenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)imidazo[4,5-a]pyridinyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure-methylester

157 mg (0,34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8b) werden nach dem in Beispiel 7 g) angeführten Verfahren umgesetzt; es resultieren 88 mg der Titelverbindung.

Schmp.: 120-155 °C

R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 8:2) = 0,3

MS /FAB): 507 (M + H)

d) 2-n-Butyl-1-[2-(4-methylphenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)-imidazo[4,5-a]pyridinyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung des Beispiels 8 b) nach dem in Beispiel 1 h) angeführten Verfahren hergestellt.

R_f (SiO₂, CH₂Cl/MeOH(AcOH/H₂O 20:15:2:4) = 0,8

MS (FAB) : 493 (M + H)

Beispiel 9

5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-(2-carboxy-3-chlor-benzo[b]thiophen-6-yl)-methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

a) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[(3-chlor-2-methoxycarbonyl-benzo[b]thiophen-6-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

500 mg (2,8 mmol) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (bekannt aus EP-A 400 974) werden unter Argon in 10 ml abs. DMF mit 165 mg NaH (50 %ig) versetzt, zur Reaktionslösung werden nach 30 Min Rühren 900 mg (2,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 b) zugefügt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt, mit EE extrahiert, die vereinten EE-Extrakte mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Chromatographie an SiO₂ mit EE/MeOH 15:1 liefert 700 mg der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE/MeOH 15:1) = 0,3

MS (DCI): 414 (M + H)

b) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[(2-carboxy-3-chlor-benzo[b]thiophen-6-yl)-methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

680 mg (1,64 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 a) werden nach dem in Beispiel 1 h) angeführten Verfahren umgesetzt. Es resultieren 570 mg der Titelverbindung.

MS (DCI): 400 (M + H)

Beispiel 10

5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[(3-carboxy-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

a) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[(3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Die Herstellung dieser Verbindung erfolgt analog zu dem in Beispiel 9 a) angegebenen Verfahren aus

5,7-Dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (dargestellt nach EP-A 400 974) und der Verbindung aus Beispiel 2 c). Aus 280 mg (0,78 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 c) resultieren 160 mg der Titelverbindung

R_f (SiO₂, EE) = 0,2

MS (FAB): 454 (M + H)

b) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[(3-carboxy-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung aus Beispiel 10 b) nach dem in Beispiel 1 h) angeführten Verfahren hergestellt.

MS (FAB): 426 (M + H)

Beispiel 11

5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[(2-(4-methylphenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)-imidazo[4,5-a]-pyridinyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

a) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[3-cyano-2-(4-methylphenyl)-imidazo[4,5-a]-pyridinyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin
Die Titelverbindung wird aus 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (dargestellt nach EP-A 400 974) und der Verbindung aus Beispiel 7 e) hergestellt. MS (DCI): 407 (M + H)

b) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[(2-(4-methylphenyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)imidazo[4,5-a]pyridinyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung aus Beispiel 11 a) nach dem in Beispiel 7 g) angeführten Verfahren hergestellt.

MS(FAB): 450 (M + H)

Beispiel 12

3-[(2'-Aminoethylphenyl)carbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

a) Sulfonamidobrombenzol

51,6 g (0,3 mol) o-Bromanilin werden unter Argon-Atmosphäre zu einer Lösung aus 100 ml konz. HCl und 30 ml Eisessig gegeben, bei -10°C eine Lösung von 22,4 g Natriumnitrit in 30 ml Wasser zugetropft und die Reaktionslösung 60 Min bei -5°C gerührt. Die erhaltene Lösung wird zu einer mit SO₂ gesättigten Lösung von 7 g CuCl₂ x 2H₂O und 0,5 g CuCl in 300 ml Eisessig getropft, die Mischung nach 60 Min Rühren bei Raumtemperatur in ein Eis/Wasser-Gemisch gegossen, mit Ether extrahiert, die Ether-Extrakte mit ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die erhaltenen 67,8 g Sulforylchloridverbindung werden in 500 ml Aceton unter Kühlung mit 300 ml konz. Ammoniak versetzt. Nach Abzug des Acetons wird die resultierende Suspension mit Wasser verdünnt, die ausfallenden weißen Kristalle abgesaugt, mit H₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Die Titelverbindung wird ohne weitere Reinigung in der folgenden Reaktion eingesetzt.

b) 2-N,N-Dimethylaminoformylsulfonamidobrombenzol

0,236 mol der Verbindung aus Beispiel 12 a) werden in 150 ml abs. DMF mit 40 ml N,N-Dimethylformamid dimethylacetal 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 200 ml 5 %ige NaHSO₄-Lösung/Eis (1:1) gegossen, der ausfallende Niederschlag abgesaugt, mit H₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 67 g der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,1

MS (DCI): 291/293 (M + H)

c) 4'-Methyl-biphenyl-2-N,N-dimethylaminoformylsulfonamid

Zu 11 g (37,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 b), 1 g Triphenylphosphin, 8 g Na₂CO₃ in 150 ml Toluol und 40 ml H₂O gibt man unter Argon zuerst 420 mg Pd(OAc)₂ und anschließend 5,66 g (41,9 mmol) Tolyboronsäure in 100 ml Ethanol. Nun wird 4 h zum Sieden erhitzt, dann eingengt und in 500 ml EE und 500 ml H₂O aufgenommen. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und als Titelverbindung charakterisiert. Die EE-Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Chromatographie an SiO₂ mit EE liefert einen weiteren Anteil der Titelverbindung; Gesamtausbeute: 7,6 g

R_f (SiO₂, EE/Hep 1:1) = 0,2

MS (DCI): 303 (M + H)

d) 4'-Brommethylbiphenyl-2-N,N-dimethylamino-formylsulfonamid

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung 12 c) nach dem Verfahren des Beispiels 1 e) hergestellt. Dabei resultieren aus 3,8 g (13,5 mmol) der Verbindung 12 c) 1,2 g der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE/Hep 2:1) = 0,2

MS (DCI): 381/383 (M + H)

e) 5,7-Dimethyl-3-[(2'-N,N-dimethylaminoformylsulfonamido-biphenyl-4-yl)-methyl]-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung des Beispiels 12 d) und 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin nach dem Verfahren des Beispiels 9 a) hergestellt. Man erhält aus 3,2 g der Verbindung 12 d) 1,1 g der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE/MeOH 10:1) = 0,2

MS (FAB): 476 (M + H)

f) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[(2'-sulfonamidobiphenyl-4-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

0,6 g (1,26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 e) werden in 20 ml Ethanol mit 10 ml konz. HCl-Lösung 45 Min. am Rückfluß gekocht. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert, mit NaHSO₄-Lösung auf pH ~ 5-6 eingestellt und mit EE extrahiert. Die EE-Phase wird getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt, wobei man 380 mg der Titelverbindung erhält.

R_f (SiO₂, EE/Hep 5:1) = 0,5

MS (FAB): 421 (M + H)

g) 5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[(2'-ethoxycarbonylaminosulfonylbiphenyl-4-yl)-methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

0,52 g (1,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 f) und 340 mg K₂CO₃ werden unter Argon in 10 ml trockenem DMF mit 266 mg (2,4 mmol) Chlorameisensäureethylester 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wird mit 10 % NaHSO₄ versetzt, mit EE extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Einengung und Chromatographie an SiO₂ mit EE als Eluent liefert 250 mg der Titelverbindung.

R_f (SiO₂, EE) = 0,2

MS (FAB): 493 (M + H)

h) 3-[(2'-(Aminoethylphenyl)carbonylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

80 mg (0,16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 g) und 50 µl Phenylethylamin werden in 5 ml abs. Toluol unter Argon 1,5 h am Rückfluß gekocht. Nach Einengung und Chromatographie an SiO₂ mit EE/MeOH 10:1 resultieren 70 mg der Titelverbindung nach Gefriertrocknung als amorphes Pulver.

R_f (SiO₂, EE/MeOH 10:1) = 0,4

MS (FAB): 568 (M + H)

Beispiel 13

3-[(2'-(Aminomethylcyclohexyl)-carbonylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Die Titelverbindung wird nach dem Verfahren des Beispiels 12 h) aus der Verbindung aus Beispiel 12 g) und Cyclohexylmethylamin hergestellt; es resultieren aus 80 mg (0,16 mmol) Beispiel 12 g) 90 mg der Titelverbindung nach Gefriertrocknung als amorpher Farbstoff.

R_f (SiO₂, EE) = 0,3

MS (FAB): 560 (M + H)

Beispiel 14

3-[(2'-(Diallylamino)carbonylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Die Titelverbindung wird nach dem Verfahren des Beispiels 12 h) aus der Verbindung aus Beispiel 12 g) und Diallylamin hergestellt. Es resultieren 60 mg der Titelverbindung aus 80 mg (0,16 mmol) Beispiel 12 g) als amorpher Feststoff.

R_f (SiO₂, EE/MeOH 10:1) = 0,2

MS (FAB): 544 (M + H)

Beispiel 15

3-[(2'-(N,N-Diallyloxycarbonyl)aminosulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

100 mg (0,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 f) werden in 10 ml abs. DMF unter Argon mit 66 mg (0,46 mmol) K_2CO_3 und 57 mg (0,46 mmol) Chlorameisensäureallylester 45 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Einengung, Aufnahme in EE, waschen der EE-Phase mit 10 %iger Na_2HSO_4 -Lösung, Trocknung ($MgSO_4$) und Chromatographie an SiO_2 mit EE resultieren 70 mg der Titelverbindung nach Gefriertrocknung.

R_f (SiO_2 , EE) = 0,6

MS (FAB): 589 (M + H)

Beispiel 16

3-[(2'-(N,N-Dibenzylloxycarbonyl)aminosulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin

Diese Verbindung wird nach dem Verfahren des Beispiels 15 aus der Verbindung des Beispiels 12 f) und Chlorameisensäurebenzylester hergestellt. Es resultieren aus 100 mg (0,23 mmol) der Verbindung 12 f) 70 mg der Titelverbindung.

R_f (SiO_2 , EE) = 0,2

MS (FAB): 689 (M + H)

Beispiel 17

3-[(2'-(Cyclohexylmethoxycarbonyl)aminosulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-5,7-dimethyl-2-ethyl-imidazo[4,5-b]-pyridin

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung des Beispiels 12 f) und Chlorameisensäurecyclohexylmethylester nach dem Verfahren des Beispiels 15 hergestellt, wobei Amid und Ester jedoch im äquimolarem Verhältnis eingesetzt werden.

R_f (SiO_2 ; Methyl-tert.-butylether) = 0,2

MS (FAB): 561 (M + H)

Beispiel 18

5,7-Dimethyl-2-ethyl-3-[(2'-ethyloxycarbonyl)aminosulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Die Titelverbindung resultiert aus der Verbindung des Beispiels 12 f) und Chlorameisensäureethylester nach dem Verfahren des Beispiels 17.

R_f (SiO_2 , EE) = 0,2

MS (FAB): 493 (M + H)

Beispiel 19

2-n-Butyl-1-[(2'-ethoxycarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

a) 2-[N-(n-Pentanoyl)-((2'-N,N-dimethylaminoformylsulfonamido-biphenyl-4-yl)methyl)]amino-3-nitro-benzoesäuremethylester

7,9 g (28,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1d) werden mit 10,7 g (28,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12d) und 11,7 g (84,6 mmol) K_2CO_3 in 200 ml abs. DMF 24h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in EE aufgenommen, die EE-Lösung 3x mit H_2O , 1x mit $KHSO_4$ -Lösung (25 %ig), 1x mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und 1x mit gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand liefert nach Kristallisation aus EE/Diisopropylether 7,9 g der Titelverbindung. Chromatographie der eingeeengten Mutterlauge an SiO_2 mit n-Heptan/EE (2/3) lieferte weitere 2,54 g der Titelverbindung.

Schmp.: 148-152 °C

$R_f(\text{SiO}_2, \text{n-Heptan/EE } 2:8) = 0,33$

MS(FAB): 581 (M + H)

b) 2-[N-(n-Pentanoyl)-((2'-N,N-dimethylaminoformylsulfonamido-biphenyl-4-yl)methyl)amino-3-amino-benzoesäuremethylester

10,4 g (17,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19a) werden in 800 ml Methanol 3h in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingedunstet und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es resultieren 9,9 g der Titelverbindung als amorpher Schaum.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 95:5) = 0,3$

MS(FAB): 551 (M + H)

c) 2-n-Butyl-1-[(2'-sulfonamidobiphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

9,8 g (17,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19h) werden in 180 ml Methanol mit 90 ml konzentrierter Salzsäure 3h am Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird verdampft, die verbleibende Lösung mit 6N NaOH-Lösung auf pH ~ 5-6 eingestellt, die wäßrige Lösung 3x mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Umkristallisation aus EE lieferte 8,16 g der Titelverbindung in Form weißer Kristalle.

Schmp.: 192-195 °C

$R_f(\text{SiO}_2, \text{EE/n-Heptan } 8:2) = 0,38$

MS(FAB) = 478 (M + H)

Alternativ resultiert die Titelverbindung auch aus der Verbindung aus Beispiel 19a) nach diesem Verfahren. Dabei erhält man aus 100 mg (0,19 mmol) der Verbindung aus 19 a) 60 mg der gewünschten Verbindung.

d) 2-n-Butyl-1-[(2'-dimethylaminoformylsulfonamido-biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

150 mg (0,18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19b) werden unter Argon in 10 ml Isopropanol/EE (1:1) mit 10 ml einer HCl-gesättigten EE-Lösung über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Es wird eingedunstet, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, die CH_2Cl_2 -Phase mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Eindampfung und Trocknung im Hochvakuum liefert 138 mg der Titelverbindung als amorphen Schaum.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 95:5) = 0,5$

MS(FAB): 533 (M + H)

e) 2-n-Butyl-1-[(2'-ethoxycarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

3,25 g (6,81 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19c) und 170 mg (1,36 mmol) DMAP werden in 12 ml absolutem Pyridin unter Argon bei 0 °C mit 1,53 g (13,6 mmol) K-tert.-Butylat und nach 10 Minuten Rühren bei der gleichen Temperatur mit 0,65 ml (6,81 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung unter Eiskühlung mit einer 25 %igen KHSO_4 -Lösung bis zur sauren Reaktion eingestellt und mehrfach mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedunstet. Chromatographie an SiO_2 mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (9:1:0,1) lieferte 1,8 g der Titelverbindung als amorphen Schaum.

$R_f(\text{SiO}_2; \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc } 9:1:0,2) = 0,71$

MS(FAB): 550 (M + H)

f) 2-n-Butyl-1-[(2'-ethoxycarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

Die Herstellung der Titelverbindung aus der Verbindung aus Beispiel 19e) erfolgt nach dem in Beispiel 1h) angegebenen Verfahren.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAc } 9:1:0,2) = 0,64$

MS(FAB): 536 (M + H)

Beispiel 20

2-n-Butyl-1-[(2'-n-propylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

a) 2-n-Butyl-1-[(2'-n-propylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

100 mg (0,21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19c) werden in 8 ml absolutem Aceton mit 90 mg (0,6 mmol) K_2CO_3 in 24 μl (0,25 mmol) n-Propylisocyanat 2h am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wird die Lösung durch Zusatz von 2N HCl auf pH ~ 1 eingestellt und mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden 1x mit H_2O und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Umkristallisation aus EE liefert 107 mg der Titelverbindung

Schmp.: 150-152 °C

R_f(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0,2) = 0,24

MS(FAB): 563 (M + H)

- 5 b) 2-n-Butyl-1-[(2'-n-propylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung aus Beispiel 20a) nach dem in Beispiel 1h) angeführten Verfahren hergestellt. Aus 38 mg (0,07 mmol) 20 a) erhält man 30 mg der gewünschten Verbindung als amorpher Schaum.

- 10 R_f(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/ACOH 9:1:0,2) = 0,2

MS(FAB): 549 (M + H)

Beispiel 21

- 15 2-n-Butyl-1-[(2'-isopropylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

206 mg (0,38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19e) werden in 50 ml Toluol mit 5 ml Isopropylamin 8h im Autoklaven bei 80 °C umgesetzt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand an SiO₂ mit CH₂Cl₂/MeOH (95:5) chromatographiert. Es resultieren 38 mg der Titelverbindung als amorpher Schaum.

- 20 R_f(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/ACOH 9:1:0,2) = 0,35

MS(FAB): 549 (M + H)

Beispiel 22

- 25 2-n-Butyl-1-[(2'-allylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

- a) 2-n-Butyl-1-[(2'-allylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

- Die Titelverbindung wird aus der Verbindung aus Beispiel 19c) nach dem Verfahren des Beispiels 20a) unter Verwendung von Allylisocyanat anstelle von n-Propylisocyanat hergestellt. Aus 150 mg (0,31 mmol) 19c) resultieren 136 mg der Titelverbindung.

Schmp.: 142-145 °C

R_f(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0,2) = 0,19

MS(FAB): 561 (M + H)

- 35 b) 2-n-Butyl-1-[(2'-allylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte nach dem Verfahren des Beispiels 1h) und lieferte aus 123 mg (0,22 mmol) der Verbindung aus 22a) 73 mg der Titelverbindung.

Schmp.: 220 °C

- 40 R_f(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/ACOH 9:1:0,2) = 0,35

MS(FAB): 547 (M + H)

Beispiel 23:

- 45 2-n-Butyl-1-[(2'-ethylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

- a) 2-n-Butyl-1-[(2'-ethylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

- Die Titelverbindung wird aus der Verbindung aus Beispiel 19c) durch Umsatz mit Ethylisocyanat nach dem Verfahren des Beispiels 20a) hergestellt.

Schmp.: 182 °C

R_f(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 9:1:0,2) = 0,22

MS(FAB): 549 (M + H)

- 55 b) 2-n-Butyl-1-[(2'-ethylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

Diese Verbindung resultiert aus der Verbindung aus 23a) nach dem Verfahren des Beispiels 1h).

Schmp.: > 220 °C

R_f(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/HOAc 9:1:0,2) = 0,35

MS(FAB): 535 (M + H)

Beispiel 24

5 2-n-Butyl-1-[(2'-cyclopropylmethylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

a) 2-n-Butyl-1-[(2'-cyclopropylmethylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäuremethylester

10 139 mg (0,29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19c) werden unter Argon in 2 ml absolutem DMSO mit 35 mg (0,88 mmol) gepulvertem NaOH und 67 mg (0,32 mmol) 2,2,2-Trichloro-N-cyclopropylmethylacetamid (hergestellt aus Cyclopropylmethylamin und Trichloracetylchlorid) 30 Minuten bei 80 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Eis gegossen, mit 2N HCl angesäuert und der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Nach Umkristallisation aus EE resultierten 69 mg der Titelverbindung.

15 Schmp.: 158-161 °C

$R_f(\text{SiO}_2, \text{n-Heptan/EE } 2:8) = 0,23$

MS(FAB): 575 (M + H)

b) 2-n-Butyl-1-[(2'-cyclopropylmethylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-1H-benzimidazol-7-carbonsäure

20 Die Titelverbindung wird aus der Verbindung des Beispiels 24a) nach dem in Beispiel 1h) angeführten Verfahren hergestellt.

Schmp.: 234-236 °C

$R_f(\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH/HOAc } 9:1:0,2) = 0,28$

MS(FAB): 561 (M + H)

Beispiel 25

2-n-Butyl-3-[(2'-ethoxycarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-3H-imidazo-[4,5-b]/[5,4-b]-pyridin

30 a) 2-n-Butyl-3-[(2'-N,N-dimethylaminoformylsulfonamido-biphenyl-4-yl)methyl]-3H-imidazo-[4,5-b]/[5,4-b]-pyridin

Die Titelverbindung wird aus den Verbindungenaus den Beispielen 4a) und 12d) nach dem in Beispiel 4b) beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an SiO_2 mit EE/MeOH 20:1 als Laufmittel und Kristallisation aus EE/Diisopropylester.

35 Schmp.: 205-211 °C

$R_f(\text{SiO}_2, \text{EE/MeOH } 20:1) = 0,15$

MS(FAB): 476 (M + H)

b) 2-n-Butyl-3-[(2'-sulfonamidobiphenyl-4-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]/[5,4-b]-pyridin

40 Diese Verbindung wird aus der Verbindung aus 25a) nach dem Verfahren des Beispiels 19c) und Chromatographie an SiO_2 mit EE/MeOH 20:1 als Laufmittel hergestellt.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{EE/MeOH } 20:1) = 0,39$

MS(FAB): 421 (M + H)

c) 2-n-Butyl-3-[(2'-ethoxycarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-3H-imidazo-[4,5-b]/[5,4-b]pyridin

45 1 g (2,38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25b) werden unter Argon in 25 ml absolutem Dimethoxyethan mit 1 g aktiviertem (Hochvakuumtrocknung bei 150 °C für 3h) Molsieb 4 Å, 0,66 g K_2CO_3 und 232 µl Chlorameisensäureethylester 6h am Rückfluß erhitzt. Es wird nach Abkühlung mit 100 ml 10%iger KH_2PO_4 -Lösung versetzt (pH ~ 4), 3x mit EE extrahiert, die vereinten EE-Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an SiO_2 (EE/MeOH 20:1) liefert 0,5 g der Titelverbindung.

Schmp.: 172 °C

50 $R_f(\text{SiO}_2, \text{EE/MeOH } 20:1) = 0,3$

MS(FAB): 493 (M + H)

Beispiel 26

55 2-n-Butyl-3-[(2'-isopropylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-3H-imidazo[4,5-b]/[5,4-b]pyridin

Die Titelverbindung resultiert aus 100 mg (0,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25c) nach 3h Rückflußkochen mit 209 µl (2,44 mmol) Isopropylamin in 5 ml Toluol, Einengung und Chromatographie an

SiO₂ (EE) in einer Ausbeute von 45 mg.

Schmp.: 113-114 °C

R_f(SiO₂, EE/MeOH 20:1) = 0,36

MS(FAB): 506 (M + H)

5

Beispiel 27

2-n-Butyl-3-[(2'-allylaminocarbonylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-3H-imidazo-[4,5-b]/[5,4-b]pyridin

10 Die Titelverbindung resultiert aus dem Umsatz der Verbindung aus Beispiel 25b) mit Allylisocyanat analog zu dem in Beispiel 20a) beschriebenen Verfahren.

Schmp.: 121 °C

R_f(SiO₂, EE/MeOH 20:1) = 0,26

MS(FAB): 504 (M + H)

15

Beispiel 28

2-n-Butyl-3-[(2'-n-propylaminocarbonylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyl]-3H-imidazo-[4,5-b]/[5,4-b]pyridin

20 150 mg (0,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25c) werden in 5 ml Toluol mit 295 µl (3,6 mmol) n-Propylamin 3h am Rückfluß gekocht. Es wird eingeeengt und der Rückstand an SiO₂ (EE) chromatographiert. Man erhielt 90 mg der Titelverbindung.

Schmp.: 137-138 °C

R_f(SiO₂, EE) = 0,2

25 MS(FAB): 506 (M + H)

Beispiel 29

2-n-Butyl-3-[(2'-benzoyloxycarbonylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-3H-imidazo-[4,5-b]/[5,4-b]pyridin

30

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung aus Beispiel 25b) und Chlorameisensäurebenzylester nach dem im Beispiel 25c) beschriebenen Verfahren hergestellt.

Schmp.: 85 °C

R_f(SiO₂, EE/MeOH 20:1) = 0,29

35 MS(FAB): 555 (M + H)

Beispiel 30

2-Ethyl-7-methyl-3-[(2'-n-propylaminocarbonylaminosulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-imidazo-[4,5-b]-pyridin

40

a) 2-Ethyl-7-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

10 g (65,3 mmol) 2-Amino-4-methyl-3-nitropyridin werden in 40 ml Tetrahydrofuran und 40 ml Methanol in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit ethanolischer HCl-Lösung versetzt und das ausfallende 2,3-Diamino-4-methylpyridin-
45 hydrochlorid abgesaugt. 7 g dieses Hydrochlorids werden in 57 g Polyphosphorsäure (aus 28,5 g P₂O₅ und 28,5 g H₃PO₄ (85 %ig)) gelöst, mit 1,26 ml Propionsäure versetzt und die Lösung 2h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlung wird auf Eiswasser gegossen, durch Na₂CO₃-Zusatz alkalisch gestellt und mehrfach mit EE extrahiert. Die vereinten EE-Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an SiO₂ chromatographiert (EE/MeOH 5:1). Es
50 resultieren 4,2 g der Titelverbindung.

R_f(SiO₂, EE/MeOH 5:1) = 0,4

MS(DCI): 162 (M + H)

b) 3-[(2'-N,N-Dimethylaminoformylsulfonamido-biphenyl-4-yl)methyl]-2-ethyl-7-methyl-imidazo[4,5-b]-
pyridin

55

3,1 g (19,26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30a) und 9,15g (19,26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12d) (75%ig) werden in 200 ml absolutem DMF in Gegenwart von 2,6g (19,6 mmol) K₂CO₃ über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend abgezogen, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, die CH₂Cl₂-Lösung mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Chromatographie an SiO₂ (EE/MeOH) 20:1) liefert 2,8 g der Titelverbindung.

Schmp.: 168-170 °C

R_f (EE/MeOH 20:1) = 0,13

MS(FAB): 462 (M + H)

c) 2-Ethyl-7-methyl-3-[(2'-sulfonamidobiphenyl-4-yl)methyl]-imidazo[4,5-b]pyridin 2,8 g (6,06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30b) werden nach dem in Beispiel 19c) angeführten Verfahren in die Titelverbindung (2,2 g) überführt.

Schmp.: 211-212 °C

R_f(SiO₂, EE/MeOH) = 0,35

MS(FAB): 407 (M + H)

d) 2-Ethyl-7-methyl-3-[(2'-n-propylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-imidazo[4,5-b]pyridin

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung aus Beispiel 30c) und n-Propylisocyanat nach dem Verfahren des Beispiels 20a) hergestellt. Aus 70 mg (0,172 mmol) Verbindung 30c) resultieren 43 mg des gewünschten Produkts.

Schmp.: 215-220 °C

R_f(SiO₂, EE/MeOH 20:1) = 0,36

MS(FAB): 492 (M + H)

Beispiel 31

2-Ethyl-3-[(2'-ethylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-7-methylimidazo[4,5-b]pyridin

Die Titelverbindung wird aus der Verbindung des Beispiels 30c) und Ethylisocyanat nach dem Verfahren des Beispiels 20a) hergestellt.

Schmp.: 240-245 °C

R_f(SiO₂, EE) = 0,14

MS(FAB): 478 (M + H)

Beispiel 32

3-[(2'-Allylaminocarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-2-ethyl-7-methylimidazo[4,5-b]pyridin

Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt durch Umsatz der Verbindung aus Beispiel 30c) und Allylisocyanat nach dem Verfahren des Beispiels 20a).

Schmp.: 216-219 °C

R_f(SiO₂, EE) = 0,13

MS(FAB): 490 (M + H)

Beispiel 33

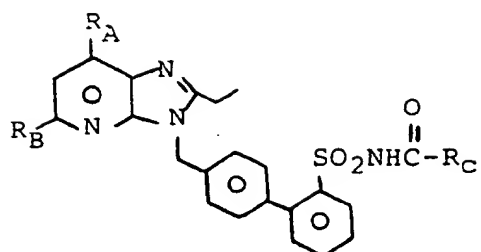
2-Ethyl-3-[(2'-methoxycarbonylamino-sulfonyl-biphenyl-4-yl)methyl]-7-methylimidazo[4,5-b]pyridin

100 mg (0,245 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30c) werden mit 171 mg (1,24 mmol) K₂CO₃, 62 µl (0,62 mmol) Dimethyldicarbonat und 25 mg DMAP in 10 ml Diethylen glycoldimethylether 2h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird abdestilliert, der Rückstand mit einer EE/KH₂PO₄-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und 2x mit einer KH₂PO₄-Lösung gewaschen. Trocknung über Na₂SO₄, Einengung und Chromatographie an SiO₂ (EE) lieferte 44 mg der Titelverbindung.


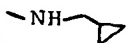
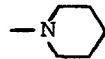
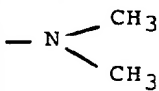
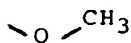
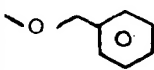
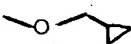
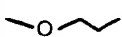
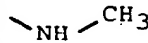
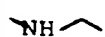
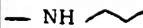
R_f(SiO₂, EE) = 0,15

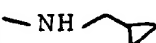
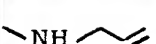
MS(FAB): 465 (M + H)

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele der Formel V wurden analog zu den in den Beispielen 1-33 angeführten Vorschriften aus den beschriebenen Bausteinen hergestellt:



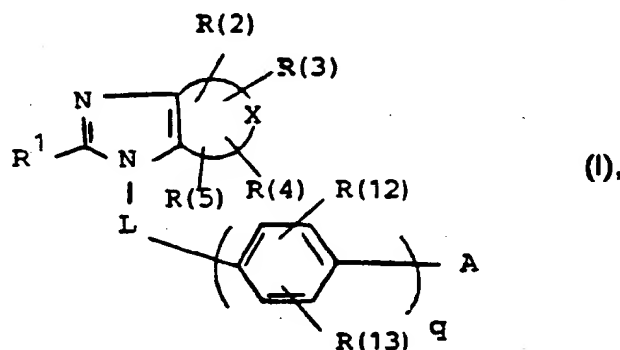
Bei- spiel	R_A	R_B	R_C	Schmp. [°C]	R_f SiO_2	MS(FAB) [M+H]
34	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$			0,15 (EE)	447
35	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$			0,17 (EE)	461
36	$-\text{CH}_3$	H			0,15 (EE)	445
37	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$			0,3 (EE/MeOH 20:1)	509
38	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$			0,2 (EE)	432
39	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$			0,22 (EE)	508
40	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$			0,2 (EE)	500

Bei- spiel	R _A	R _B	R _C	Schmp. [°C]	R _f SiO ₂	MS(FAB) [M+H]
41	-CH ₃	-H			0,28 (EE/MeOH 20:1)	474
42	-CH ₃	H			0,16 (EE)	472
43	-CH ₃	H			0,18 (EE)	486
44	-CH ₃	H			0,3 (EE/MeOH 20:1)	446
45	-CH ₃	-CH ₃		120	0,15 (EE)	479
46	-CH ₃	-CH ₃			0,29 (EE)	555
47	-CH ₃	-CH ₃			0,3 (EE)	519
48	-CH ₃	-CH ₃		142	0,28 (EE)	507
49	-CH ₃	-CH ₃		217	0,2 (EE)	488
50	-CH ₃	-CH ₃		205	0,2 (EE)	492
51	-CH ₃	-CH ₃		204	0,2 (EE)	506

Bei- spiel	R _A	R _B	R _C	Schmp. [°C]	R _I SiO ₂	MS(FAB) [M+H]
52	-CH ₃	-CH ₃		189- 191	0,3 (EE)	518
53	-CH ₃	-CH ₃		198	0,2 (EE)	504

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I,



in welcher die Symbole folgende Bedeutung haben:

X

steht für einen monocyclischen Rest mit 3, 4 oder 5 Ringatomen oder einen bicyclischen Rest mit 8 - 10 Ringatomen, der ganz oder teilweise hydriert sein kann und in dem eine oder mehrere CH- bzw. CH₂-Gruppen durch N, NH oder O ersetzt sein können;

R(1)

1. (C₁-C₁₀)-Alkyl,
2. (C₃-C₁₀)-Alkenyl,
3. (C₃-C₁₀)-Alkynyl,
4. OR(6)
5. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
6. (C₄-C₁₀)-Cycloalkylalkyl,
7. (C₅-C₁₀)-Cycloalkylalkenyl,
8. (C₅-C₁₀)-Cycloalkylalkinyl,
9. (CH₂)_m-B-(CH₂)_n-R(7)

10. Benzyl,

11. einem wie unter 1., 2., 3. oder 9. definierten Rest, der monosubstituiert ist mit CO₂R(6)

12. einem wie unter 1., 2., 3. oder 9. definierten Rest, worin 1 bis alle H-Atome durch Fluor substituiert sind, oder

13. den unter 10. definierten Rest, der am Phenyl mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₄)-Alkoxy und Nitro substituiert ist; gleich oder verschieden sind und

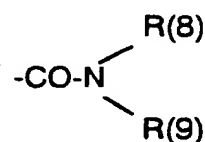
R(2), R(3), R(4) und R(5)

1. Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Sulfo, Formyl, Benzoyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Acyloxy, Mercapto, Carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl

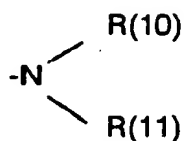
2. einen linearen oder verzweigten, gegebenenfalls substituierten, bis zu 6 C-Atome enthaltenden Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy- oder Allylthio-Rest,

3. einen Aryl-, Arylalkyl oder Arylalkenyl-Rest, in denen der Alkyl- und Alkenyl-Substituent unverzweigt oder verzweigt bis zu 6 C-Atome aufweist und der Aryl-Substituent steht für einen monocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen oder für kondensierte Ringe mit 8 bis 14 Ringatomen, in denen ein oder mehrere Heteroatome wie O, N oder S enthalten sind und die gegebenenfalls substituiert sind,

4. einen Rest



oder



bedeuten;

1. Wasserstoff,

2. (C₁-C₈)-Alkyl,

3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

4. Phenyl,

5. Benzyl oder

6. den unter 2. definierten Rest, worin 1 bis alle H-Atome durch Fluor substituiert sind;

1. Wasserstoff,

2. (C₁-C₆)-Alkyl,

3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

4. (C₂-C₄)-Alkenyl oder

5. (C₂-C₄)-Alkynyl;

entweder gleich oder verschieden für

1. Wasserstoff,

2. (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkenyl, unsubstituiert oder substituiert durch Halogen, Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy,

3. Aryl oder (C₁-C₆)-Arylalkyl, worin der Arylrest monocyclisch mit 5 oder 6 Ringatomen oder bicyclisch mit 8-10 Ringatomen ist, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome wie O, N und S enthält und mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Halogen

Hydroxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyloxy und CO₂R⁶ substituiert ist;

oder

R(8) und R(9) oder R(10) und R(11) zusammen mit dem sie tragenden N-Atom einen 4- bis 8-gliedrigen

Ring bilden, der gesättigt oder ungesättigt ist, ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und unsubstituiert oder durch Halogen, Hydroxy-, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkyloxy und CO₂R(6) substituiert ist,

5 oder
R(10) und R(11) entweder gleich oder verschieden stehen für einen Arylrest aus bis zu 6 C-Atomen oder einen (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₆-C₁₂)-Arylrest, die gegebenenfalls durch Halogen oder (C₁-C₆)-Alkylreste substituiert sind;

10 L (C₁-C₃)-Alkandiyl bedeutet;
R(12) und R(13) gleich oder verschieden sind und

1. Wasserstoff,
2. Halogen,
3. Nitro,
4. (C₁-C₄)-Alkyl oder
15 5. (C₁-C₂)-Alkoxy
bedeuten;

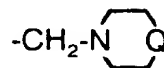
q Null oder 1 ist;
A steht für entweder

20 1. den Rest eines Heterocyclus mit 5-10 Ringatomen, der mono- oder bicyclisch sein kann, und wovon bis zu 9 Ringatome C-Atome sind, der unsubstituiert oder mit bis zu 6, vorzugsweise bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Resten R(14) und R(15) substituiert ist, oder

2. einen Biphenylrest, der unsubstituiert oder mit bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten R(14) und R(15) substituiert ist, wobei A
25 aber zwingend mit mindestens einem unter R(15) 18., 19., 28., 40. oder 42. definierten Rest substituiert und q = Null ist,

R(14).
1. Halogen,
2. Oxo,

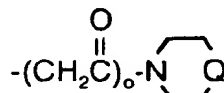
3. Nitroso,
30 4. Nitro,
5. Amino,
6. Cyano,
7. Hydroxy,
8. (C₁-C₆)-Alkyl,
35 9. (C₁-C₄)-Alkanoyl,
10. (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
11. CO₂R(6),
12. Methansulfonylamino,
13. Trifluormethansulfonylamino,
40 14. -CO-NH-OR(16)
15. -SO₂-NR(17)R(18),
16. -CH₂-OR(18),
17. (C₁-C₄)-Heteroaryl-(CH₂)_q-, vorzugsweise 2-Tetrazolyl,
18. (C₇-C₁₃)-Aroyl,
45 19.



50

20.

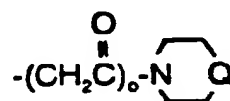
55



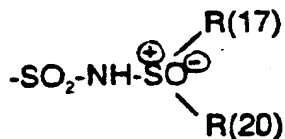
oder

bedeutet;
R(15)21. (C₆-C₁₂)-Aryl

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. (C₆-C₁₂)-Aryl
5. (C₇-C₁₃)-Aroyl,
6. (C₁-C₄)-Alkoxy,
7. (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
8. (C₁-C₉)-Heteroaryl,
9. CO₂ R(6),
10. Halogen,
11. Cyano,
12. Nitro,
13. NR(17)R(18),
14. Hydroxy,
15. -CO-NH-CHR(19)-CO₂ R(6),
16. Sulfo,
17. -SO₃ R(6),
18. -SO₂-NR(18)-CO-NR(17)R(16), -SO₂-NR(18)-CO-O-R(17), -SO₂N(CO-O-R(17))₂ oder -SO₂-NR(18)-CS-NR(17)R(16)
19. -NR(18)-CO-NR(17)-SO₂-CH₂-R(18),
20. -C(CF₃)₂ OH,
21. Phosphonoxy,
22. -PO₃ H₂,
23. -NH-PO(OH)₂,
24. -S(O)₂ R(17),
25. -CO-R(20),
26. -CO-NR(17)R(16),
- 27.



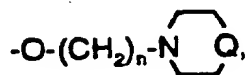
28.



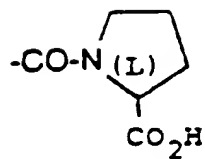
29.



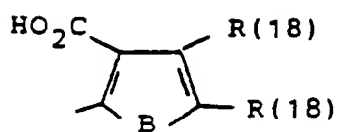
30.



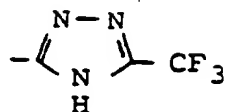
31. 5-Tetrazolyl-NH-CO-,
 32. -CO-NH-NH-SO₂CF₃,
 33.



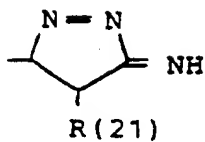
34.



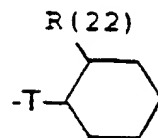
35.



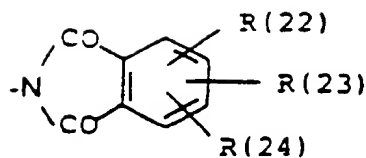
36.



37.



38.

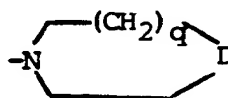


39. -CO-NH-SO₂-R(6),
 40. -SO₂-NH-CO-R(17),
 41. den unter definierten Rest, substituiert mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, NR(17)R(18) und Hydroxy,

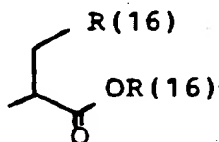
R(16), R(17)

42. R(15) zusammen mit R(14) bedeutet -CO-NH-SO₂-;
gleich oder verschieden

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. (C₆-C₁₂)-Aryl, vorzugsweise Phenyl,
5. (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkyl,
6. (C₁-C₉)-Heteroaryl, welches teilweise oder vollständig hydriert sein kann, vorzugsweise 2-Pyrimidinyl, 1-Piperidinyl oder Chinuclidinyl, 7. (C₃-C₆)-Alkenoyl,
8. einen wie unter 4., 5., 6., 9., 14., 15., 16., 18., 19. oder 20. definierten Rest, substituiert mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Nitro, Cyano, CO₂R(6), Trifluormethyl, -NR(25)R(26) und



9. (C₁-C₉)-Heteroaryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Heteroarylteil teilweise oder vollständig hydriert sein kann,
10. den unter 2. definierten Rest, worin 1 bis alle H-Atome durch Fluor substituiert sind,
11. (C₂-C₆)-Alkenyl,
12. (C₃-C₈)-Cycloalkenyl,
13. (C₃-C₈)-Cycloalkenyl-(C₁-C₃)-alkyl,
14. (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
15. (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₃-C₆)-Alkenyl,
16. (C₁-C₉)-Hetaryl-(C₃-C₆)-Alkenyl,
17. (C₃-C₆)-Alkinyl,
18. (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₃-C₆)-Alkinyl,
19. (C₁-C₉)-Hetaryl-(C₃-C₆)-Alkinyl,
20. ein Rest der Formel



,wobei R(16) die Bedeutung von 20. nicht haben kann. [Stereozentren können sowohl in der R-als auch in der S-Konfiguration vorliegen]

21. R(16)R(17) gemeinsam mit dem sie tragenden N-Atom ein Hetaryl bilden, das auch teilweise oder vollständig hydriert sein kann;

R(18)

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, vorzugsweise Benzyl,
5. Phenyl oder

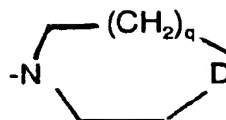
R(19)

6. (C₁-C₉)-Heteroaryl;
1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. Phenyl oder

R(20)

5. Benzyl;
1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

4. Phenyl-(CH₂)_q-,
5. OR(19),
6. NR(25)R(26) oder
- 7.



- R(21) Cyano, Nitro oder CO₂R(18) bedeutet;
 R(22) CO₂R(6) oder CH₂CO₂R(6) bedeutet;
 R(23) Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet;
 R(24) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet;
 R(25) und R(26) gleich oder verschieden sind und

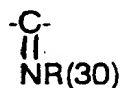
1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₄)-Alkyl,
3. Phenyl,
4. Benzyl oder
5. α -Methylbenzyl

bedeuten;
 NR(23), O oder CH₂ bedeutet;

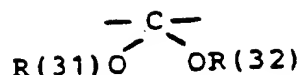
- D NR(23), O oder CH₂ bedeutet;
 B O, NR(18) oder S bedeutet;

- T 1. eine Einfachbindung,

2. -CO-,
3. -CH₂-,
4. -O-,
5. -S-,
6. -NR(28),
7. -CO-NR(28),
8. -NR(28)-CO-,
9. -O-CH₂-,
10. -CH₂-O-,
11. -S-CH₂-,
12. -CH₂-S-,
13. -NH-CR(27)R(29),
14. -NR(28)-SO₂-,
15. -SO₂-NR(28)-,
16. -CR(27)R(29)-NH-,
17. -CH=CH-,
18. -CF=CF-,
19. -CH=CF-,
20. -CF=CH-,
21. -CH₂-CH₂-,
22. -CF₂-CF₂-,
23. -CH(OR(6))-,
24. -CH(OCOR(19))-,
- 25.



- oder
 26.



5

10

15

20

25

30

35

40

45

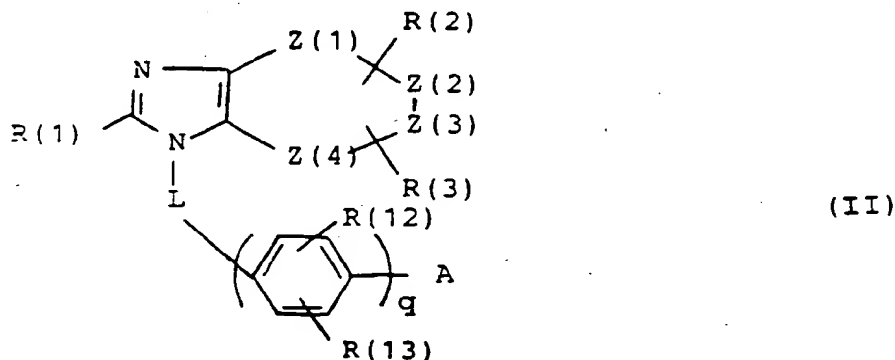
50

55

- R(27) und R(29) gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₅)-Alkyl, Phenyl, Allyl oder Benzyl bedeuten;
- R(28) Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl oder Allyl bedeutet;
- R(30) 1. NR(27)R(28),
2. Ureido,
3. Thioureido,
4. Toluol-4-sulfonyl oder
5. Benzolsulfonylamino
bedeutet;
- R(31) und R(32) gleich oder verschieden sind und (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten oder gemeinsam für -(CH₂)_q- stehen;
- Q CH₂, NH, O oder S bedeutet;
- n eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist;
- m eine ganze Zahl von Null bis 3 ist;
- o eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist;
- r Null, 1 oder 2 ist

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Formel II

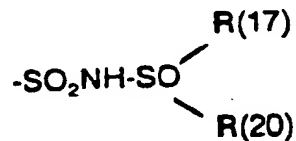


hat, in welcher die Symbole folgende Bedeutung haben:

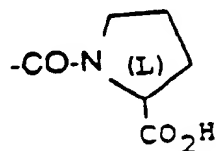
- Z(1), Z(2), Z(3) und Z(4): 1. -CH₂-,
2. -CH=,
3. ein unter 2. definierter Rest, wobei 1 oder 2 Methin-Gruppen durch Stickstoff ersetzt sind; bevorzugt ist Z(4) = N,
- R(1) 1. (C₁-C₁₀)-Alkyl,
2. (C₃-C₁₀)-Alkenyl,
3. (C₃-C₁₀)-Alkynyl,
4. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
5. Benzyl oder
- R(2) und R(3) 6. Benzyl, das wie oben beschrieben substituiert ist;
gleich oder verschieden stehen für:
1. Wasserstoff,
2. Hydroxy,
3. Halogen,
4. einen linearen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkylrest, unsubstituiert oder substituiert durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Mercapto,

5. -CO₂R(6);
 T eine Einfachbindung -O-, -CO-, -NHCO- oder -OCH₂- bedeutet
 und die übrigen Reste und Variablen definiert sind.

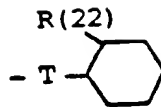
3. Verbindung der Formel II nach Anspruch 2, in welcher
- R(1) (C₁-C₇)-Alkyl, (C₃-C₇)-Alkenyl oder (C₃-C₇)-Alkynyl bedeutet;
 R(6) Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;
 q Null oder 1 ist;
 R(12) und R(13) gleich oder verschieden und Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;
 R(14)
1. (C₁-C₄)-Alkyl,
 2. (C₁-C₄)-Alkoxy,
 3. Cyano,
 4. Amino,
 5. Nitro,
 6. Fluor, Chlor oder Brom,
 7. (C₁-C₄)-Heteroaryl-CH₂,
 8. (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
 9. (C₁-C₄)-Alkanoyl,
 10. Benzoyl oder
 11. Tetrazolyl bedeutet;
- R(15)
1. (C₁-C₄)-Alkyl,
 2. (C₆-C₁₂)-Aryl,
 3. (C₁-C₃)-Alkanoyloxy,
 4. (C₁-C₄)-Alkoxy,
 5. (C₁-C₉)-Heteroaryl, vorzugsweise 5-Tetrazolyl,
 6. Cyano,
 7. Nitro,
 8. Hydroxy,
 9. SO₃R(6),
 10. Chlor, Brom,
 11. CO₂R(6),
 12. CO-NH-R(19),
 13. CO-R(20),
 14. SO₂-NR(18)-CO-NR(17)R(16),
 15. SO₂-NR(18)-CO-O-R(17) oder SO₂-N(CO-OR(17))₂
 16. CO-CHR(19)-CO₂H,
 17. (C₁-C₄)-Alkyl-CO₂H,
 18. NH-CO-NH-SO₂-CH₂-R(19),
 - 20.



21.



22.



oder

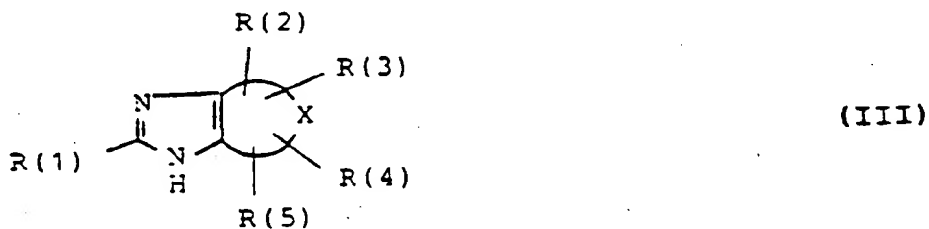
23. R(14) mit R(15) zusammen -CO-NH-SO₂;

-CH₂-;

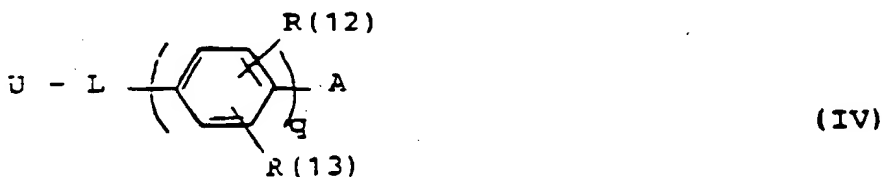
Wasserstoff;

R(18) R(25) und R(26) unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, und in welcher die anderen Substituenten und Symbole wie in Anspruch 2 definiert sind.

4. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet daß man Verbindungen der Formel III



worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5) und X wie oben definiert sind, alkyliert mit Verbindungen der Formel IV

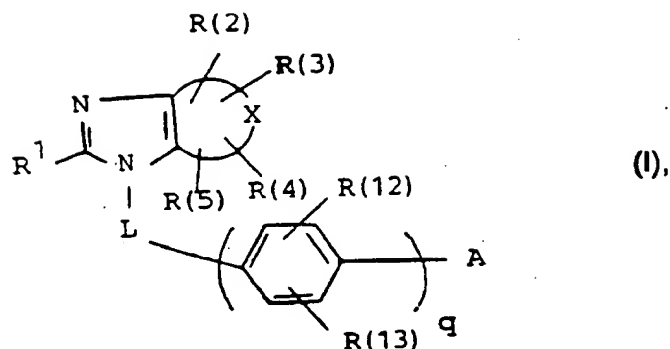


worin L, q, R(12), R(13) und A wie oben definiert sind und U für eine Fluchtgruppe steht, gegebenenfalls temporär eingeführte Schutzgruppen wieder abgespalten und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

5. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 zum Herstellen eines Medikaments mit Angiotensin-II-Rezeptoren-antagonistischer Wirkung.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

1. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I



in welcher die Symbole folgende Bedeutung haben:

X steht für einen monocyclischen Rest mit 3, 4 oder 5 Ringatomen oder einen bicyclischen Rest mit 8 - 10 Ringatomen, der ganz oder teilweise hydriert sein kann und in dem eine oder mehrere CH- bzw. CH₂-Gruppen durch N, NH oder O ersetzt sein können;

- R(1)
1. (C₁-C₁₀)-Alkyl,
 2. (C₃-C₁₀)-Alkenyl,
 3. (C₃-C₁₀)-Alkinyl,
 4. OR(6)
 5. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
 6. (C₄-C₁₀)-Cycloalkylalkyl,
 7. (C₅-C₁₀)-Cycloalkylalkenyl,
 8. (C₅-C₁₀)-Cycloalkylalkinyl,
 9. (CH₂)_m-B-(CH₂)_n-R(7)
 10. Benzyl,
 11. einem wie unter 1., 2., 3. oder 9. definierten Rest, der monosubstituiert ist mit CO₂R(6)
 12. einem wie unter 1., 2., 3. oder 9. definierten Rest, worin 1 bis alle H-Atome durch Fluor substituiert sind, oder

13. den unter 10. definierten Rest, der am Phenyl mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Halogen, (C₁-C₄)-Alkoxy und Nitro substituiert ist;

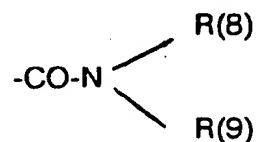
R(2), R(3), R(4) und R(5)

gleich oder verschieden sind und

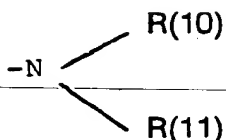
1. Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Sulfo, Formyl, Benzoyl, (C₁-C₈)-Acyl, (C₁-C₈)-Acyloxy, Mercapto, Carboxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl
2. einen linearen oder verzweigten, gegebenenfalls substituierten, bis zu 6 C-Atome enthaltenden Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy- oder Allylthio-Rest,
3. einen Aryl-, Arylalkyl oder Arylalkenyl-Rest, in denen der Alkyl- und Alkenyl-Substituent unverzweigt oder verzweigt bis zu 6 C-Atome

aufweist und der Aryl-Substituent steht für einen monocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen oder für kondensierte Ringe mit 8 bis 14 Ringatomen, in denen ein oder mehrere Heteroatome wie O, N oder S enthalten sind und die gegebenenfalls substituiert sind,

4. einen Rest



oder



R(6)

bedeuten;

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₈)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. Phenyl,

R(7)

5. Benzyl oder
6. den unter 2. definierten Rest, worin 1 bis alle H-Atome durch Fluor substituiert sind;

R(8) und R(9) oder R(10) und R(11)

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. (C₂-C₄)-Alkenyl oder
5. (C₂-C₄)-Alkynyl;

entweder gleich oder verschieden für

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkenyl, unsubstituiert oder substituiert durch Halogen, Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy,
3. Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylaryl, worin der Arylrest monocyclisch mit 5 oder 6 Ringatomen oder bicyclisch mit 8-10 Ringatomen ist, gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome wie O, N und S enthält und mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Halogen

Hydroxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyloxy und CO₂R⁶ substituiert ist;

oder

R(8) und R(9) oder R(10) und R(11) zusammen mit dem sie tragenden N-Atom einen 4- bis 8-gliedrigen Ring bilden, der gesättigt oder ungesättigt ist, ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und unsubstituiert oder durch Halogen, Hydroxy-, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkenyl, (C₁-C₄)-Alkyloxy und CO₂R(6) substituiert ist,

oder

R(10) und R(11) entweder gleich oder verschieden stehen für einen Arylrest aus bis zu 6 C-Atomen oder einen (C₁-C₆)-Alkyl- oder (C₆-C₁₂)-Arylrest, die gegebenenfalls durch Halogen oder (C₁-C₆)-Alkylreste substituiert sind;

L

(C₁-C₃)-Alkandiyl bedeutet;

R(12) und R(13)

gleich oder verschieden sind und

1. Wasserstoff,
2. Halogen,
3. Nitro,
4. (C₁-C₄)-Alkyl oder
5. (C₁-C₂)-Alkoxy

bedeuten;

q

Null oder 1 ist;

A

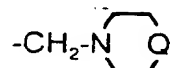
steht für entweder

1. den Rest eines Heterocyclus mit 5-10 Ringatomen, der mono- oder bicyclisch sein kann, und wovon bis zu 9 Ringatome C-Atome sind, der unsubstituiert oder mit bis zu 6, vorzugsweise bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Resten R(14) und R(15) substituiert ist, oder

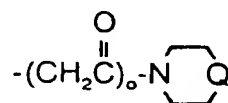
2. einen Biphenylrest, der unsubstituiert oder mit bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Resten R(14) und R(15) substituiert ist, wobei A aber zwingend mit mindestens einem unter R(15) 18., 19., 28., 40. oder 42. definierten Rest substituiert und q = Null ist,

R(14)

1. Halogen,
2. Oxo,
3. Nitroso,
4. Nitro,
5. Amino,
6. Cyano,
7. Hydroxy,
8. (C₁-C₆)-Alkyl,
9. (C₁-C₄)-Alkanoyl,
10. (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
11. CO₂R(6),
12. Methansulfonylamino,
13. Trifluormethansulfonylamino,
14. -CO-NH-OR(16)
15. -SO₂-NR(17)R(18),
16. -CH₂-OR(18),
17. (C₁-C₄)-Heteroaryl-(CH₂)_q-, vorzugsweise 2-Tetrazolyl,
18. (C₇-C₁₃)-Aroyl,
- 19.



20.

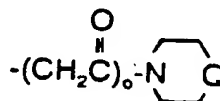


oder

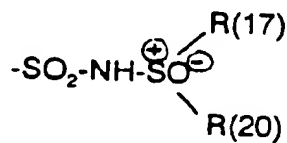
21. (C₆-C₁₂)-Arylbedeutet;
R(15)

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. (C₆-C₁₂)-Aryl
5. (C₇-C₁₃)-Aroyl,
6. (C₁-C₄)-Alkoxy,
7. (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
8. (C₁-C₉)-Heteroaryl,
9. CO₂R(6),
10. Halogen,
11. Cyano,
12. Nitro,
13. NR(17)R(18),
14. Hydroxy,
15. -CO-NH-CHR(19)-CO₂R(6),
16. Sulfo,
17. -SO₃R(6),
18. -SO₂-NR(18)-CO-NR(17)R(16), -SO₂-NR(18)-CO-O-R(17), -SO₂N(CO-O-R(17))₂ oder -SO₂-NR(18)-CS-NR(17)R(16)
19. -NR(18)-CO-NR(17)-SO₂-CH₂-R(18),

20. $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$,
 21. Phosphonoxy,
 22. $-\text{PO}_3\text{H}_2$,
 23. $-\text{NH}-\text{PO}(\text{OH})_2$,
 24. $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}(17)$,
 25. $-\text{CO}-\text{R}(20)$,
 26. $-\text{CO}-\text{NR}(17)\text{R}(16)$,
 27.



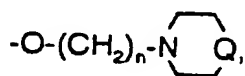
28.



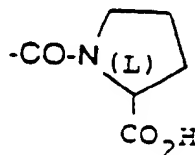
29.



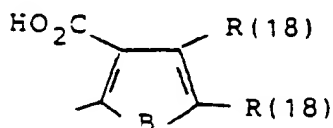
30.



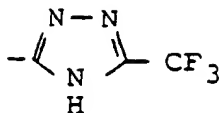
31. 5-Tetrazolyl-NH-CO-,
 32. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{CF}_3$,
 33.



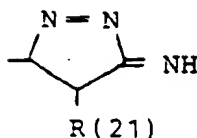
34.



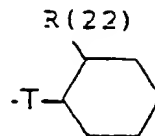
35.



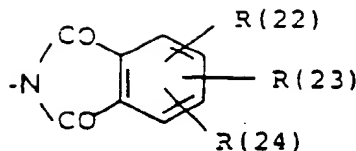
36.



37.



38.

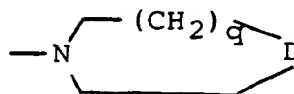
39. -CO-NH-SO₂-R(6),40. -SO₂-NH-CO-R(17),

41. den unter definierten Rest, substituiert mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Halogen, Cyano, Nitro, NR(17)R(18) und Hydroxy,

42. R(15) zusammen mit R(14) bedeutet -CO-NH-SO₂-;

gleich oder verschieden

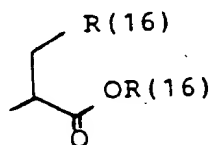
1. Wasserstoff,

2. (C₁-C₆)-Alkyl,3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,4. (C₆-C₁₂)-Aryl, vorzugsweise Phenyl,5. (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-Alkyl,6. (C₁-C₉)-Heteroaryl, welches teilweise oder vollständig hydriert sein kann, vorzugsweise 2-Pyrimidinyl, 1-Piperidinyl oder Chinuclidinyl,7. (C₃-C₆)-Alkenoyl,8. einen wie unter 4., 5., 6., 9., 14., 15., 16., 18., 19. oder 20. definierten Rest, substituiert mit 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Resten aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Nitro, Cyano, CO₂R(6), Trifluormethyl, -NR(25)R(26) und9. (C₁-C₉)-Heteroaryl-(C₁-C₃)-alkyl, wobei der Heteroarylteil teilweise oder vollständig hydriert sein kann,

10. den unter 2. definierten Rest, worin 1 bis alle H-Atome durch Fluor

substituiert sind,

11. (C₂-C₆)-Alkenyl,
12. (C₃-C₈)-Cycloalkenyl,
13. (C₃-C₈)-Cycloalkenyl-(C₁-C₃)-alkyl,
14. (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
15. (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₃-C₆)-Alkenyl,
16. (C₁-C₉)-Hetaryl-(C₃-C₆)-Alkenyl,
17. (C₃-C₆)-Alkynyl,
18. (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₃-C₆)-Alkynyl,
19. (C₁-C₉)-Hetaryl-(C₃-C₆)-Alkynyl,
20. ein Rest der Formel



,wobei R(16) die Bedeutung von 20. nicht haben kann. [Stereozentren können sowohl in der R-als auch in der S-Konfiguration vorliegen]

21. R(16)R(17) gemeinsam mit dem sie tragenden N-Atom ein Hetaryl bilden, das auch teilweise oder vollständig hydriert sein kann;

R(18)

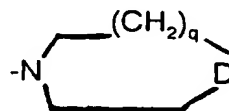
1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, vorzugsweise Benzyl,
5. Phenyl oder
6. (C₁-C₉)-Heteroaryl;

R(19)

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. Phenyl oder
5. Benzyl;

R(20)

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₆)-Alkyl,
3. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
4. Phenyl-(CH₂)_q,
5. OR(19),
6. NR(25)R(26) oder
- 7.



R(21)

Cyano, Nitro oder CO₂R(18) bedeutet;

R(22)

CO₂R(6) oder CH₂CO₂R(6) bedeutet;

R(23)

Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet;

R(24)

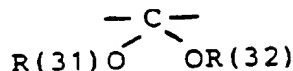
Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet;

R(25) und R(26)

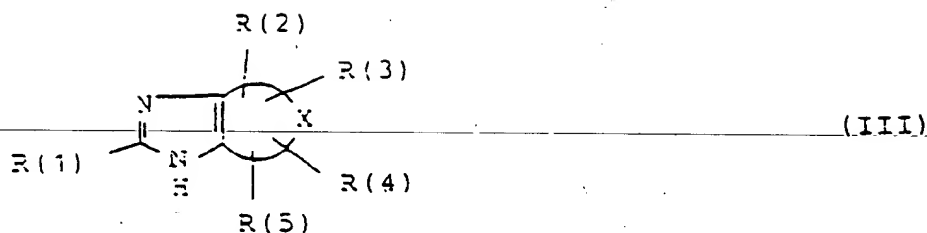
gleich oder verschieden sind und

1. Wasserstoff,
2. (C₁-C₄)-Alkyl,
3. Phenyl,
4. Benzyl oder
5. α-Methylbenzyl

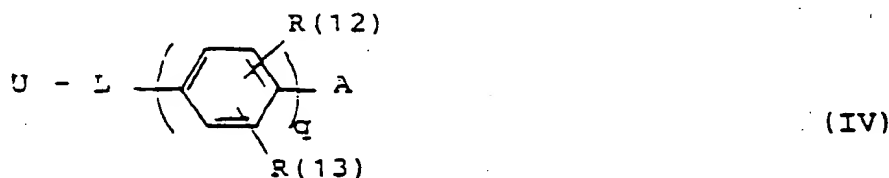
	bedeuten;
D	NR(23), O oder CH ₂ bedeutet;
B	O, NR(18) oder S bedeutet;
T	1. eine Einfachbindung,
5	2. -CO-,
	3. -CH ₂ -,
	4. -O-,
	5. -S-,
10	6. -NR(28),
	7. -CO-NR(28),
	8. -NR(28)-CO-,
	9. -O-CH ₂ -,
	10. -CH ₂ -O-,
15	11. -S-CH ₂ -,
	12. -CH ₂ -S-,
	13. -NH-CR(27)R(29),
	14. -NR(28)-SO ₂ -,
	15. -SO ₂ -NR(28)-,
20	16. -CR(27)R(29)-NH-,
	17. -CH=CH-,
	18. -CF=CF-,
	19. -CH=CF-,
	20. -CF=CH-,
25	21. -CH ₂ -CH ₂ -,
	22. -CF ₂ -CF ₂ -,
	23. -CH(OR(6))-,
	24. -CH(OCOR(19))-,
	25. -C-
30	NR(30) oder
	26.



	R(27) und R(29)	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C ₁ -C ₅)-Alkyl, Phenyl, Allyl oder Benzyl bedeuten;
	R(28)	Wasserstoff, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, Benzyl oder Allyl bedeutet;
40	R(30)	1. NR(27)R(28),
		2. Ureido,
		3. Thioureido,
		4. Toluol-4-sulfonyl oder
45		5. Benzolsulfonylamino
		bedeutet;
	R(31) und R(32)	gleich oder verschieden sind und (C ₁ -C ₄)-Alkyl bedeuten oder gemeinsam für -(CH ₂) _q - stehen;
	Q	CH ₂ , NH, O oder S bedeutet;
	n	eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist;
50	m	eine ganze Zahl von Null bis 3 ist;
	o	eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist;
	r	Null, 1 oder 2 ist
55	sowie deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel III	

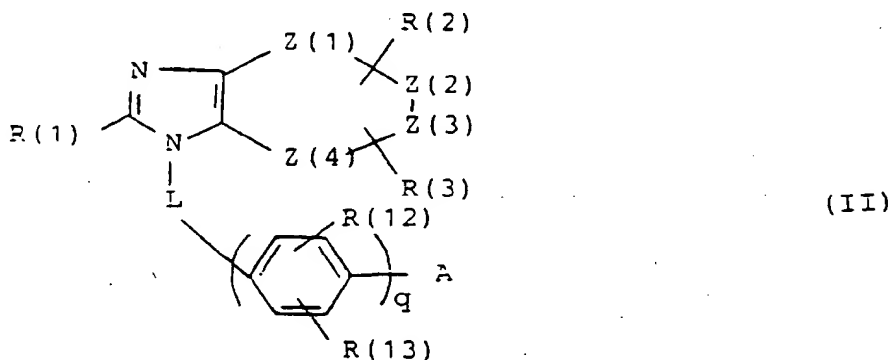


10 worin R(1), R(2), R(3), R(4), R(5) und X wie oben definiert sind, alkyliert mit Verbindungen der Formel IV



20 worin L, q, R(12) und A wie oben definiert sind und U für eine Fluchtgruppe steht, gegebenenfalls temporär eingeführte Schutzgruppen wieder abgespalten und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

- 25 2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Formel II



40 hat, in welcher die Symbole folgende Bedeutung haben:

45 Z(1), Z(2), Z(3) und Z(4):

1. -CH₂-,
2. -CH=,
3. ein unter 2. definierter Rest, wobei 1 oder 2 Methin-Gruppen durch Stickstoff ersetzt sind; bevorzugt ist Z(4) = N,

R(1)

1. (C₁-C₁₀)-Alkyl,
2. (C₃-C₁₀)-Alkenyl,
3. (C₃-C₁₀)-Alkynyl,
4. (C₃-C₈)-Cycloalkyl,
5. Benzyl oder

55 R(2) und R(3)

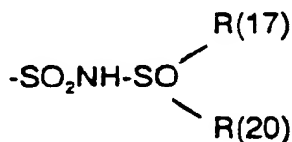
6. Benzyl, das wie oben beschrieben substituiert ist; gleich oder verschieden stehen für:

1. Wasserstoff,
2. Hydroxy,
3. Halogen,
4. einen linearen oder verzweigten (C₁-C₆)-Alkylrest, unsubstituiert oder

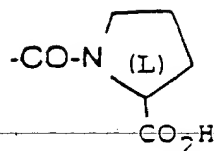
substituiert durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylthio, Mercapto, 5. -CO₂R(6);
 T eine Einfachbindung -O-, -CO-, -NHCO- oder -OCH₂- bedeutet
 und die übrigen Reste und Variablen definiert sind.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Symbole folgende Bedeutungen haben:

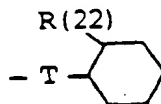
- 10 R(1) (C₁-C₇)-Alkyl, (C₃-C₇)-Alkenyl oder (C₃-C₇)-Alkynyl bedeutet;
 R(6) Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;
 q Null oder 1 ist;
 R(12) und R(13) gleich oder verschieden und Wasserstoff und (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet;
 15 R(14)
 1. (C₁-C₄)-Alkyl,
 2. (C₁-C₄)-Alkoxy,
 3. Cyano,
 4. Amino,
 5. Nitro,
 6. Fluor, Chlor oder Brom,
 7. (C₁-C₄)-Heteroaryl-CH₂,
 8. (C₁-C₄)-Alkanoyloxy,
 9. (C₁-C₄)-Alkanoyl,
 10. Benzoyl oder
 11. Tetrazolyl bedeutet;
 25 R(15)
 1. (C₁-C₄)-Alkyl,
 2. (C₆-C₁₂)-Ar_{yl},
 3. (C₁-C₃)-Alkanoyloxy,
 4. (C₁-C₄)-Alkoxy,
 5. (C₁-C₃)-Heteroaryl, vorzugsweise 5-Tetrazolyl,
 30 6. Cyano,
 7. Nitro,
 8. Hydroxy,
 9. SO₃R(6),
 10. Chlor, Brom,
 35 11. CO₂R(6),
 12. CO-NH-R(19),
 13. CO-R(20),
 14. SO₂-NR(18)-CO-NR(17)R(16),
 15. SO₂-NR(18)-CO-O-R(17) oder SO₂-N(CO-OR(17))₂
 40 16. CO-CHR(19)-CO₂H,
 17. (C₁-C₄)-Alkyl-CO₂H,
 18. NH-CO-NH-SO₂-CH₂-R(19),
 20.
 45



21.



22.



oder

23. R(14) mit R(15) zusammen -CO-NH-SO_2 ;

-CH_2 -;

Wasserstoff;

L

R(18)

R(25) und R(26) unabhängig voneinander Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl bedeuten, und in welcher die anderen Substituenten und Symbole wie in Anspruch 2 definiert sind.

4. Verwendung einer Verbindung der Formel I hergestellt nach Anspruch 1 zum Herstellen eines Medikaments mit Angiotensin-II-Rezeptoren-antagonistischer Wirkung.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 92 11 5500

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 5)
A	EP-A-0 425 921 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) ---		C07D235/08 A61K31/415 C07D409/06 C07D471/04 C07D487/04 C07D519/00
A	EP-A-0 430 709 (GLAXO GROUP LIMITED) ---		
A	EP-A-0 151 094 (RBS PHARMA (ROGER BELLON SCHOUM) S.P.A.) ---		
P,A	EP-A-0 461 039 (ROUSSEL-UCLAF) ---		
P,A	EP-A-0 470 543 (DR. KARL THOMAE GMBH) -----		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 5)
			C07D A61K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 15 DEZEMBER 1992	Prüfer DE BUYSER I.A.F.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>..... A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 (01.12.1992) (P04/EN)



EP 92 11 5500 -C-

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE

Unvollständig recherchierte Patentansprüche : 1-5

Grund : Die Abfassung der Ansprüche ist nicht klar und knapp zu fassen (Art. 83-84, EPA) und enthält eine so grosse Zahl Verbindungen dass eine vollständige Recherche auf ökonomischer Gründe nicht möglich ist (Siehe Richtlinien für die Prüfung im Europäischen Patentamt, Teil B, Kapittel III,2 (Umfang der Recherche)). Geleitet durch den Sinn der Anfrage und die erfinderische Idee als offenbart in die Beschreibung der vorliegende Anfrage, ist die Recherche gegründet auf die Beispiele.